

**ÉTUDE ÉLECTROCHIMIQUE DES NITROINDOLES
SYNTHÈSES D'AMINOINDOLES SUBSTITUÉS**

par

Mirabelle Lavoie

Mémoire présenté au département de chimie en vue
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, mai 1996



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services Branch

395 Wellington Street
Ottawa, Ontario
K1A 0N4

Bibliothèque nationale
du Canada

Direction des acquisitions et
des services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa (Ontario)
K1A 0N4

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted an irrevocable non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of his/her thesis by any means and in any form or format, making this thesis available to interested persons.

L'auteur a accordé une licence irrévocable et non' exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de sa thèse de quelque manière et sous quelque forme que ce soit pour mettre des exemplaires de cette thèse à la disposition des personnes intéressées.

The author retains ownership of the copyright in his/her thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without his/her permission.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège sa thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

ISBN 0-612-15449-1

Canada

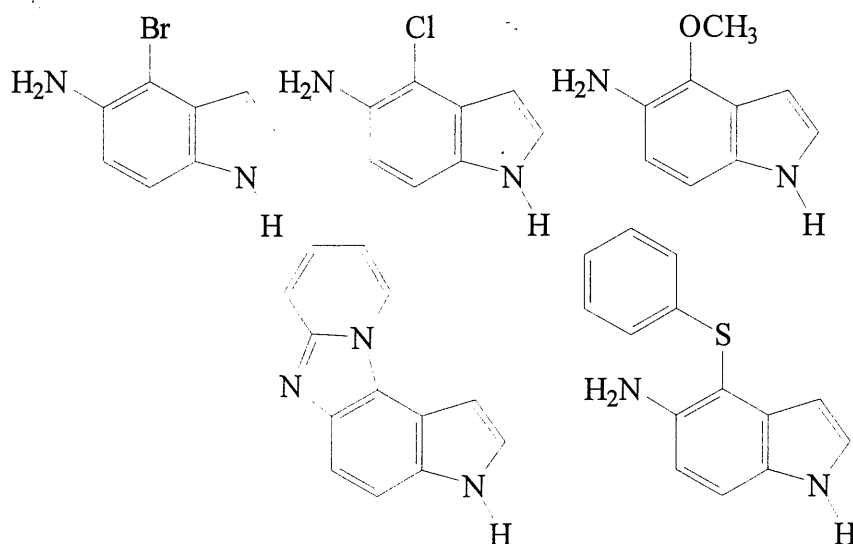
SOMMAIRE

Les nitroindoles sont des molécules aromatiques très intéressantes parce qu'elles constituent une partie importante du squelette d'un nombre important de molécules ayant un intérêt pharmaceutique. De plus, elles conduisent par réduction à l'obtention d'aminoindoles qui ont aussi un intérêt pharmaceutique considérable. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude sur le comportement électrochimique des nitroindoles. La réduction électrochimique a l'avantage de réduire sélectivement le groupement nitro. De plus, cette réaction peut s'effectuer dans une grande variété de milieux, protiques, aprotiques à des températures variables.

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons choisi d'étudier l'électrochimie des nitroindoles dans des milieux hydroalcooliques. Nous avons d'abord déterminé les potentiels de réduction des quatre isomères du nitroindole que nous avons choisi d'étudier soit le 4, le 5, le 6 et le 7-nitroindole. Pour ce faire nous avons utilisé deux techniques électroanalytiques; la polarographie et la voltammétrie cyclique. Pour mieux comprendre le mécanisme de réduction suivi par les nitroindoles, nous avons étudié en parallèle le nitrobenzène. Il existe une littérature imposante dans des milieux hydroalcooliques pour ce dernier. Cela nous a permis de comparer nos résultats pour les nitroindoles et le nitrobenzène et ainsi, de faire de nombreuses observations sur les potentiels, les courants et la relation entre les potentiels de réduction et le pH des solutions utilisées.

Finalement nous avons effectué de nombreuses électrolyses préparatives pour un seul des quatre isomères mentionnés ci-dessus soit: le 5-nitroindole. Ces électrolyses nous ont permis de fabriquer cinq produits qui n'ont jamais été cités dans la littérature. Ces produits sont des

5-aminoindoles substitués régiosélectivement par différents nucléophiles tel que présenté ci-dessous.



De plus, cette étude nous a permis de proposer un nouveau mécanisme pour expliquer la formation d'aminoindole substitué par réduction d'un nitroindole. Jusqu'à présent le mécanisme admis pour expliquer la formation de tel produit est le réarrangement de Gatterman qui passe par la formation d'une hydroxylamine protonée. Le mécanisme que nous proposons passe lui par la formation d'un intermédiaire diiminoquinonique. Notre étude démontre que notre mécanisme explique la formation d'aminoindole substitué dans des milieux dont les pH varie de 0 à 13,5 alors que le réarrangement de Gatterman ne se produit que dans les milieux acides. Cela nous fait croire que notre mécanisme est plus conforme à ce qui se produit réellement en solution.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le professeur Jean Lessard qui a pris le risque de me donner la chance de faire ma maîtrise dans son laboratoire. Jean est un passionné de chimie, de science. Les gens passionnés, passionnants sont rares. Chaque rencontre avec une personne qui fait partie de cette catégorie est une chance. Je te remercie Jean de m'avoir donné ces deux chances!

Je tiens à remercier mes collègues du laboratoire pour leur aide, leur soutien et leurs conseils tout au long de ce travail. En particulier, je veux remercier Jean-Marc Chapuzet pour le temps qu'il m'a consacré et Caroline Bernier pour la solidarité féminine, bien précieux dans un laboratoire de «gars»!

En terminant, je tiens aussi à remercier particulièrement M. Gaston Boulay dont l'aide et le professionnalisme ont rendu possible une grande partie de ce travail. Merci Gaston!

Et finalement, je tiens à remercier les organismes subventionnaires CRSNG et FCAR pour leur soutien financier.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	ii
REMERCIEMENTS.....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	xi
LISTE DES FIGURES.....	xiv
LISTE DES SCHÉMAS.....	xvii
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1

Chapitre 1	REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ÉLECTROCHIMIE DES NITROINDOLES ET DE CERTAINS ANALOGUES.....	6
1. Généralités		6
2. Réduction des nitroindoles		7
2.1. Réduction chimique		8
2.2. Réduction électrochimique des nitroindoles.....		10
3. Réduction électrochimique de composés apparentés aux nitroindoles.....		10
3.1. Les nitranilines		13
3.2. Les nitrophénols		18
4. Conclusion.....		22

Chapitre 2	COMPORTEMENT POLAROGRAPHIQUE ET VOLTAMMÉTRIQUE DES NITROINDOLES.....	24
1. Introduction		24

1.1. Mécanismes de réduction	24
2. Comportement polarographique des nitroindoles.....	27
2.1. Présentation et analyses des résultats polarographiques.....	27
2.1.1. Comportement polarographique du nitrobenzène	28
2.1.2. Comportement polarographique du 4-nitroindole (<u>4</u>) et du 5-nitroindole (<u>5</u>)	30
2.1.3. Comportement polarographique du 6-nitroindole (<u>6</u>) et du 7-nitroindole (<u>7</u>)	36
2.1.4. Comparaison des caractéristiques polarographiques du nitrobenzènes et des nitroindoles <u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> et <u>7</u>	39
2.1.4.1. Comparaison des potentiels de demi-vague	39
2.1.4.2. Comparaison des courants de diffusion.....	49
2.1.4.3. Les potentiels de demi-vague en fonction du pH	51
2.2. Conclusion sur les résultats polarographiques.....	56
3. Comportement voltammétrique des nitroindoles	56
3.1. Présentation et analyses des résultats voltammétriques.....	57
3.1.1. Allure générale des voltamogrammes	57
3.1.3. Comparaison des caractéristiques voltammétriques du nitrobenzène et des nitroindoles <u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> et <u>7</u>	66
3.2. Conclusion pour la partie voltammétrique	70
4. Concordance des résultats polarographiques et voltammétriques	71
5. Conclusion.....	72
 Chapitre 3 ÉLECTROLYSES PRÉPARATIVES DU 5-NITROINDOLE <u>5</u>	74
1. Introduction	74
1.1. Mécanisme de réduction pour le 5-nitroindole <u>5</u>	75
2. Présentation et analyses des résultats des électrolyses préparatives	78
2.1. En milieu acide ($\text{pH} \cong 0,5$)	78
2.2. En milieu acide contenant de la pyridine ($\text{pH} = 3,5$)	84

2.3. En milieu neutre (pH = 6,5).....	90
2.4. En milieu basique (pH = 13,5).....	91
2.5. En milieu basique contenant du thiophénol.....	93
2.6. Calcul des coefficients des orbitales moléculaires frontières par modélisation moléculaire AM1	96
3. Conclusion.....	97
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	99
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	102
ANNEXE.....	116
BIBLIOGRAPHIE.....	129

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

α	Coefficient de transfert
Γ_T	Concentration d'espèces adsorbées à l'électrode
A	Surface de l'électrode
AcOH	Acide acétique
AcONa	Acétate de sodium
ArNO_2^\cdot	Radical anion du nitrobenzène
BF_3	Trifluoroborane
C^2/Nm^2	Coulomb au carré/newton (kg m/s^2)* mètre carré
CCM	Chromatographie sur couche mince
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	Acide trifluoroacétique
CPV-SM	Chromatographie en phase vapeur couplé à un spectromètre de masse
C_0	Concentration de produit à analyser
c_T	Concentration de produit de départ en voltammétrie cyclique
DMSO	Diméthyl sulfoxyde
D_0	Coefficient de diffusion
$\text{E}_{1/2}$	Potentiel de demi-vague
E_p	Potentiel de pic
E_{pA}	Potentiel du pic anodique
E_{pC1}	Potentiel du pic cathodique 1
E_{pC1a}	Potentiel du pic cathodique 1a
E_{pC2}	Potentiel du pic cathodique 2
ESR	Spectrométrie de la résonance du spin d'un électron
Et_2O	Éther éthylique

F	Constante de Faraday (96 484 C/équivalent)
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HBr	Acide bromique
HCl	Acide chlorhydrique
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie)
i _d	Courant de diffusion
I _p	Courant de pic
I _{PA}	Courant du pic anodique
I _{PC1}	Courant du pic cathodique 1
I _{PC1a}	Courant du pic cathodique 1a
I _{PC2}	Courant du pic cathodique 2
KBH ₄	Trétrahydroborane de potassium
KCl	Chlorure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie)
m	Débit massique de la colonne de mercure
<i>m</i>	Méta
MeOH	Méthanol
n	Nombre d'électrons impliqués dans la réaction
NaCl	Chlorure de sodium
NaHCO ₃	Bicarbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NH ₂	Amine
NHOH	Hydroxylamine
NO	Nitroso

NO ₂	Nitro
<i>o</i>	Ortho
<i>p</i>	Para
P _A	Pic anodique
PAP	<i>p</i> -aminopyridine
P _{C1}	Pic cathodique 1
P _{C1a}	Pic cathodique 1a
P _{C2}	Pic cathodique 2
Pyr	Pyridine
R	Constante molaire des gaz ($8,85 \cdot 10^{-12} \text{ C}^2/\text{Nm}^2$)
RMN	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire
T	Température en Kelvin
t	Temps d vie de la goutte
THF	Tétrahydrofurane
TiCl ₃	Trichlorure de titane
v	Vitesse de balayage en voltammétrie cyclique

LISTE DES TABLEAUX

1.	Potentiels de demi-vagues $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du nitrobenzène en fonction des milieux.....	29
2.	Potentiels de demie-vague $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du 4-nitroindole (<u>4</u>) et du 5-nitroindole (<u>5</u>) en fonction des milieux.....	30
3.	Potentiels de demie-vague $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du 6-nitroindole (<u>6</u>) et du 7-nitroindole (<u>7</u>) en fonction des milieux.....	36
4.	Potentiels de demi-vague $E_{1/2}$ en volt du nitrobenzène (<u>69</u>), 4-nitroindole (<u>4</u>), du 5-nitroindole (<u>5</u>), 6-nitroindole (<u>6</u>) et du 7-nitroindole (<u>7</u>) en fonction du pH.....	40
5.	Courants de diffusion i_d en μA du nitrobenzène (<u>69</u>), 4-nitroindole (<u>4</u>), du 5-nitroindole (<u>5</u>), 6-nitroindole (<u>6</u>) et du 7-nitroindole (<u>7</u>) en fonction du pH.....	49
6.	Critère de réversibilité de Tomes pour le nitrobenzène (<u>69</u>) et les 4, 5, 6 et 7-nitroindoles (<u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> , <u>7</u>) dans les milieux hydroalcooliques.....	52
7.	Valeurs des pentes de la relation entre les potentiels de demie-vague et le pH pour le nitrobenzène (<u>69</u>) et les 4, 5, 6 et 7-nitroindoles (<u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> , <u>7</u>) dans les milieux hydroalcooliques.....	55

8.	Potentiels de pics E_{PC1} : E_{PA} et E_{PC2} en volt et (courants de pic I_{PC1} : I_{PA} et I_{PC2} en μA) du nitrobenzène (69) et des 4, 5, 6 et 7-nitroindoles (4, 5, 6, 7) en fonction des milieux...59
9.	Différence entre le potentiel du pic cathodique P_{C2} et celui du pic anodique P_A divisé par deux pour le nitrobenzène (69) et les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 selon les différents milieux.....67
10.	Rapports entre les courants de pic I_{PC1}/I_{PA} et I_{PC2}/I_{PA} pour le nitrobenzène (69) et les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 selon les différents milieux.....69
11.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu HBr(0,15 M).....80
12.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu HCl(0,15 M).....82
13.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu H_2SO_4 (0,15 M).....83
14.	Résultats des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (5) en milieux acides. Conditions expérimentales: électrolyte supports: HBr(0,15 M), HCl(0,15 M) ou H_2SO_4 (0,15 M).....84
15.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu Pyr(0,30 M)/HBr(0,15 M).....87

16.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu Pyr(0,30 M)/HCl(0,15 M).....	88
17.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu Pyr(0,30 M)/H ₂ SO ₄ (0,15 M).....	89
18.	Résultats des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (<u>5</u>) en milieux acides contenant de la pyridine.....	90
19.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu AcOH(0,54 M)/AcONa(0,37 M).....	91
20.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu KOH(0,15 M).....	92
21.	Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu KOH(0,15 M) en présence d'un équivalent de thiophénol (<u>94</u>).....	95
22.	Composition des solutions utilisées pour l'étude des nitroindoles <u>4</u> , <u>5</u> , <u>6</u> et <u>7</u>	103

LISTE DES FIGURES

1.	Cycle de Haber.....	7
2.	Polarogrammes du 5-nitroindole (<u>5</u>) dans le milieu AcOH(0,54 M)/ AcONa(0,37 M). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage:2 mV/s; hauteur:38 cm; m=0,8 mg/s; T=25±2°C.....	32
3.	Polarogrammes du 5-nitroindole (<u>5</u>) dans les milieux HCl(0,15 M)(1), AcOH(0,54 M)/AcONa(0,37 M)(2) et KOH(0,15 M)(3). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage:2 mV/s; hauteur:38 cm; m=0,8 mg/s; T=25±2°C.....	34
4.	Polarogrammes du 4-nitroindole (<u>4</u>) et du 7-nitroindole (<u>7</u>) dans le milieu KOH(0,15 M). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage:2 mV/s; hauteur:38 cm; m=0,8 mg/s; T=25±2°C.....	37
5.	Schéma des différentes variation du potentiel de demie-vague en fonction du pH d'après les travaux de Zuman (54).....	45
6.	Graphique des potentiels de demi-vague en fonction du pH pour le 4-nitroindole (<u>4</u>) et le nitrobenzène.....	54

7. Voltamogramme du 4-nitroindole (4) dans le milieu Pyr(0,30 M)/HCl(0,15 M). Conditions expérimentales; électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100 mV/s; T= $25 \pm 2^\circ\text{C}$59

8. Voltamogramme du 5-nitroindole (5) en milieu AcOH(0,54 M)/AcONa(0,37 M). Conditions expérimentales; électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100 mV/s; T= $25 \pm 2^\circ\text{C}$61

9. Voltamogramme du 5-nitroindole (5) en milieu KOH(0,15 M). Conditions expérimentales; électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-3}$ M; vitesse de balayage:100 mV/s; T= $25 \pm 2^\circ\text{C}$63

10. Voltamogramme du 6-nitroindole (6) en milieu AcOH(0,54 M)/AcONa(0,37 M). Conditions expérimentales; électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100 mV/s, 250 mV/s et 500 mV/s; T= $25 \pm 2^\circ\text{C}$65

11. Concordance des résultats polarographiques et voltammétriques. $E_{1/2}$ et E_p en fonction du pH pour le 5-nitroindole (5).....72

12. Spectre RMN ^1H du 4-bromo-5-aminindole (89) dans le DMSO- d_681

13.	Spectre RMN H^1 du pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] (95) dans le DMSO- d_6	86
14.	Schéma de la cellule utilisée en polarographie.....	104
15.	Schéma de la cellule utilisée en voltammétrie.....	105
16.	Schéma de l'électrode à goutte pendante de mercure Metrohm E410 et de son tube à remplissage.....	106
17.	Cellule à compartiment et nappe de mercure utilisée pour les électrolyses préparatives.....	109

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.....	1
Schéma 2.....	2
Schéma 3.....	3
Schéma 4.....	3
Schéma 5.....	4
Schéma 6.....	8
Schéma 7.....	9
Schéma 8.....	9
Schéma 9.....	11
Schéma 10.....	12
Schéma 11.....	13
Schéma 12.....	14
Schéma 13.....	15
Schéma 14.....	17
Schéma 15.....	19
Schéma 16.....	20
Schéma 17.....	20
Schéma 18.....	21
Schéma 19.....	25
Schéma 20.....	26
Schéma 21.....	35
Schéma 22.....	39
Schéma 23.....	41

Schéma 24.....	43
Schéma 25.....	44
Schéma 26.....	47
Schéma 27.....	48
Schéma 28.....	75
Schéma 29.....	77
Schéma 30.....	79
Schéma 31.....	85
Schéma 32.....	94
Schéma 33.....	96
Schéma 34.....	100

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La réduction électrochimique des composés aromatiques nitrés est une réaction relativement connue, bien que très complexe. Elle procède en plusieurs étapes, ce qui rend possible l'obtention de différents produits selon le produit de départ choisi, le potentiel de réduction appliqué, le milieu dans lequel se déroule la réduction et le matériel d'électrode sélectionné. Toutes ces possibilités font de la réduction électrochimique des molécules aromatiques nitrées un sujet presque inépuisable. Nous avons choisi d'étudier la réduction électrochimique des nitroindoles. Les nitroindoles sont des molécules organiques aromatiques donc planes. Ces molécules présentent de nombreux intérêts synthétiques, particulièrement dans le domaine pharmaceutique et cosmétique. Et de plus, elles n'ont presque jamais fait l'objet d'études électrochimiques. Nous n'avons trouvé qu'un seul article à ce sujet, nous en traiterons plus en détail dans le premier chapitre (1). En effet, l'idée de départ de ce projet nous est venue à la suite d'une demande de la part de la compagnie Bristol Meyers Squibb. Ils voulaient savoir s'il était possible d'obtenir un aminoindole substitué **3** en réduisant électrochimiquement un nitroindole **1** (voir le schéma 1). Cette réduction est possible grâce à des méthodes chimiques traditionnelles mais les rendements obtenus sont décevants.

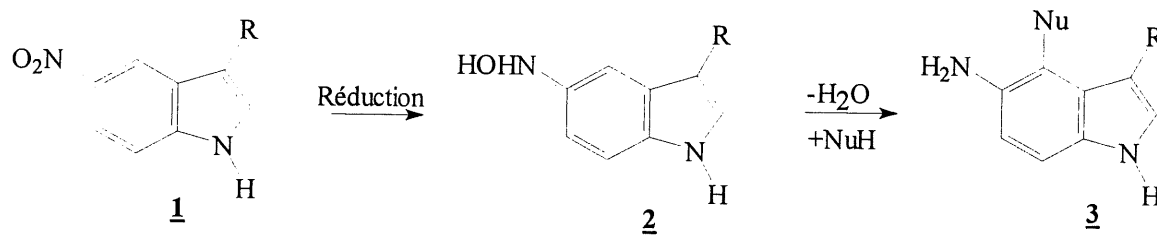


Schéma 1

Néanmoins, nous avons décidé d'étudier spécifiquement les nitroindoles dont le groupement nitro est attaché au cycle à 6 membres du squelette indolique, c'est à dire les 4, 5, 6 et 7-nitroindoles (4, 5, 6 et 7). Ces molécules forment un groupe dont les caractéristiques présentent de nombreux points communs (voir schéma 2).

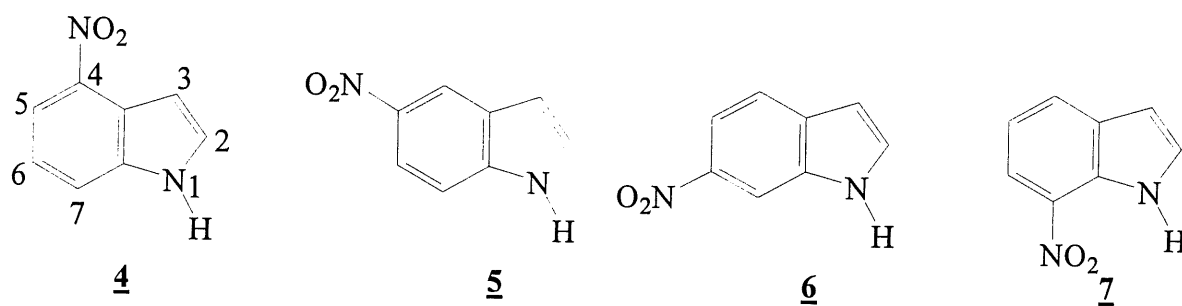
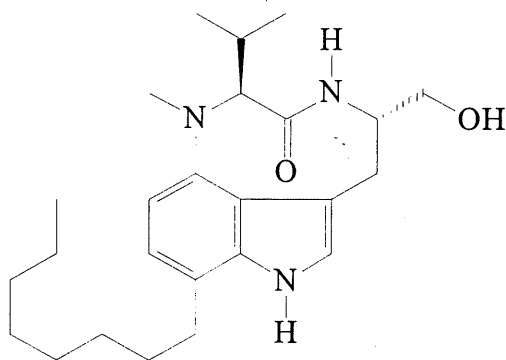


Schéma 2

Nous allons présenter ici quelques unes des utilisations des nitroindoles 4, 5, 6 et 7. En effet, les nitroindoles sont généralement utilisés comme produit de départ dans la synthèse de molécules organiques plus volumineuses et plus complexes ayant une activité biologique intéressante. Les nitroindoles, lorsque réduits sous forme d'aminindoles et judicieusement substitués par des chaînes alkyles, sont l'ingrédient actif de plusieurs pigments mélaniques utilisés dans divers produits cosmétiques notamment, dans des fards à joue et dans des teintures à cheveux (2,3). De plus les 5,6 et 7-nitroindoles (5, 6 et 7) présentent une activité antimicrobienne sans qu'aucune transformation ne soit requise (4). Malheureusement les mêmes isomères présentent une grande toxicité et une activité mutagène.

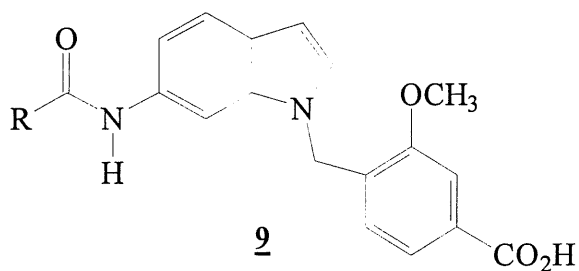
Le 4-nitroindole (4) est le produit de départ d'une des voies de synthèse d'un analogue de la lyngbyatoxine A, le (-)-7-octylindoloactame V³ (8) (5). Cette toxine peut être utilisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques.



8

Schéma 3

Le 6-nitroindole (**6**) est à la base de la synthèse qui conduit à la fabrication d'antagonistes du leukotriène **9** (6). Cette substance est importante dans le traitement de nombreuses allergies, surtout celles qui ont des effets sur le système respiratoire comme l'asthme.



9

Schéma 4

Mais des 4 isomères du nitroindole auxquels nous avons choisi de nous intéresser, celui qui est le plus utilisé depuis une trentaine d'années est le 5-nitroindole (**5**). Il est à l'origine sous sa forme réduite, le 5-aminoindole (**12**), de toute une famille d'agonistes et d'antagonistes de la sérotonine (**10**) (7-11). La sérotonine ou le 3-(2-aminoéthyl)-5-hydroxyindole (**10**) est un neurotransmetteur dont la présence, l'absence ou la transformation seraient une des causes d'une panoplie de maladies. Selon les recherches médicales, les maladies causées ou

aggravées par un mauvais fonctionnement de ce neurotransmetteur sont la maladie d'Alzheimer, la migraine, la dépression, certains maux prémenstruels et certains désordres d'ordre sexuel. Le squelette du 5-aminoindole (**12**) est très semblable à celui de la sérotonine (**10**); la différence est le remplacement du groupement hydroxyle de cette dernière par un groupement amino (voir schéma 5). Ce remplacement permet de synthétiser une gamme importante d'antagonistes de la sérotonine qui permettent de traiter spécifiquement certaines des maladies citées plus haut.

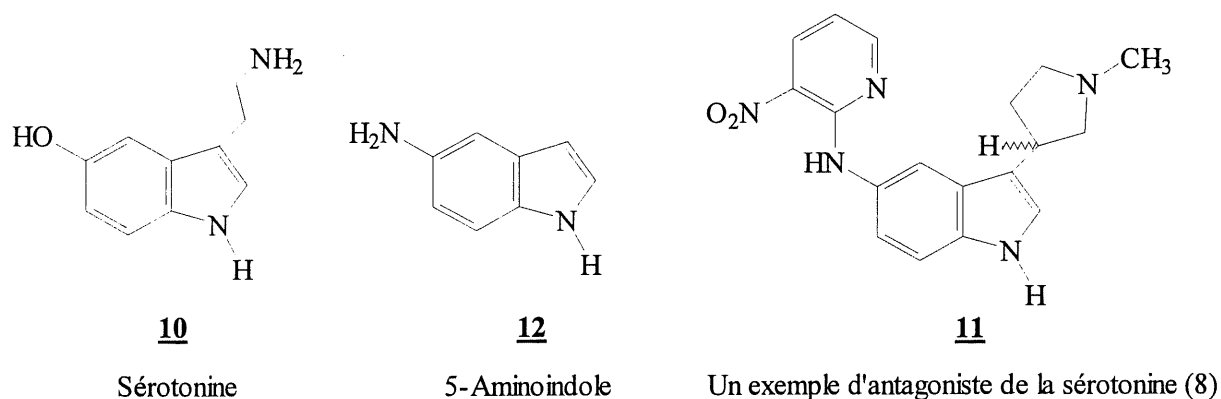


Schéma 5

Comme nous venons de le voir, les exemples expliquant l'intérêt synthétique des nitroindoles sont plus que nombreux. Nous avons donc décidé d'apporter notre contribution en faisant une étude électrochimique des nitroindoles. Dans un premier temps nous allons faire une analyse du comportement de ces composés à l'aide de deux techniques électrochimiques bien connues: la polarographie classique et la voltammétrie cyclique. C'est ce que nous présenterons dans le second chapitre. Par la suite, nous allons tenter de synthétiser de nouveaux produits ou des produits intéressants déjà connus, par réduction électrochimique du 5-nitroindole (**5**) dans des milieux hydroalcooliques. Ces résultats seront discutés dans le cadre du troisième chapitre. Mais tout d'abord nous allons faire une revue de la littérature concernant la réduction chimique et électrochimique des nitroindoles. Et comme celle-ci est fort peu abondante, nous

étudierons la littérature concernant le comportement électrochimique de certains composés apparentés par leur structure aux nitroindoles.

CHAPITRE 1

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ÉLECTROCHIMIE DES NITROINDOLES ET DE CERTAINS ANALOGUES

1. Généralités

L'électrochimie organique a débuté en 1898. En effet, c'est en 1898 qu'Haber (12) a découvert qu'on pouvait obtenir plus ou moins sélectivement différents produits d'électrolyse en travaillant à différents potentiels de réduction. Le composé qu'il étudiait à l'époque était le nitrobenzène qui a fait depuis l'objet de nombreuses études dans différents milieux et sur différents matériaux d'électrodes. La réduction des composés aromatiques nitrés est particulièrement intéressante parce qu'elle donne accès à de nombreux produits et qu'elle est selon l'électrode de travail, le potentiel et le milieu réactionnel choisis, plus ou moins complexe. En effet, comme on peut le voir dans la figure 1, la réduction débute par l'ajout de deux électrons, de deux protons et la perte d'une molécule d'eau pour transformer le groupement nitro en groupement nitroso. Ce dernier est plus facilement réductible que le groupement nitro de départ et la réduction se poursuit avec l'ajout de deux électrons et de deux protons supplémentaires pour former un groupement hydroxylamine. C'est sûrement ce dernier produit qui est le plus intéressant dans le processus de réduction des nitroaryles. L'arylhydroxylamine est plus ou moins stable selon les milieux. En milieu acide (pH inférieur à 5), elle est protonée et sa forme protonée est réductible. L'hydroxylamine peut donc être réduite avec, encore une fois, deux électrons et deux protons en amine correspondante. En milieux neutres et en milieux basiques, l'hydroxylamine peut se condenser avec le groupement

nitroso pour former l'azoxybenzène. Ce dernier peut être réduit en azobenzène avec deux électrons et deux protons supplémentaires. L'azobenzène est lui-même réductible à deux électrons en hydrazobenzène. Cette dernière étape est réversible électrochimiquement. En effet l'hydrazobenzène exposé à l'air libre est oxydé en azobenzène. Finalement, l'hydrazobenzène peut être réduit en aniline par une dernière étape à deux électrons.

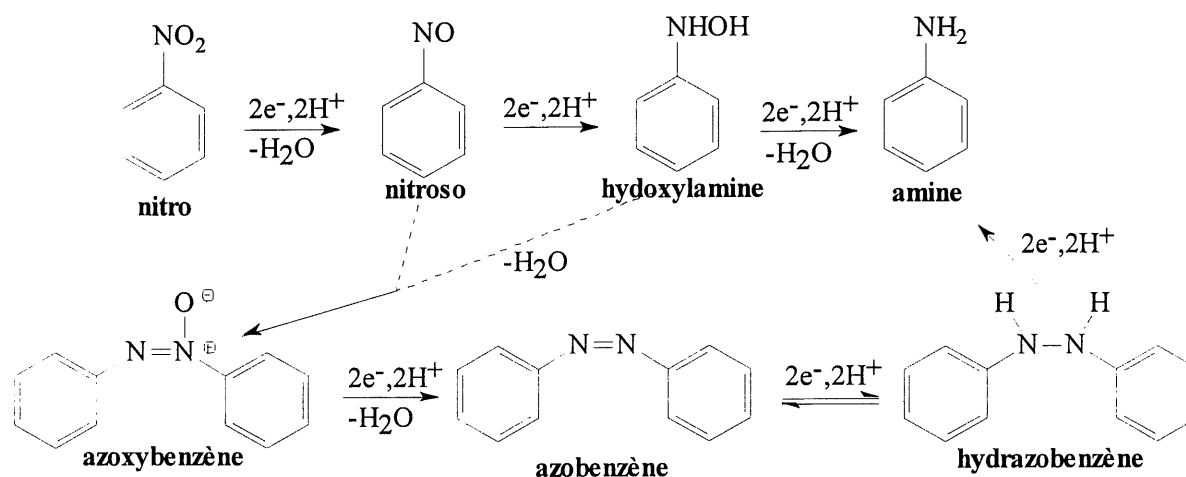


Figure 1 Cycle de Haber.

La réduction des nitroindoles devrait suivre le même schéma de réaction. Bien entendu les produits de réduction seront de différentes formes selon le milieu, le matériau d'électrode choisi et le potentiel appliqué. La différence majeure est, selon nous, que lorsque l'hydroxylaminoindole se déshydrate, il y a formation d'un intermédiaire très réactif et facilement réductible: une diiminoquinone ou une quinoneméthane imine selon l'isomère étudié. Un intermédiaire de ce type ne se forme pas lors de la réduction du nitrobenzène. Nous allons maintenant faire le point sur ce qui a déjà été fait sur la réduction des nitroindoles.

2. Réduction des nitroindoles

Malheureusement parmi la multitude des articles et des brevets (2-11) qui mentionnent l'utilisation ou la fabrication des nitroindoles ou des aminoindoles, très peu d'études leurs ont été expressément consacrés. La réduction des nitroindoles n'a été que peu étudiée de façon spécifique. Nous allons décrire ce qui a été fait dans les sections subséquentes.

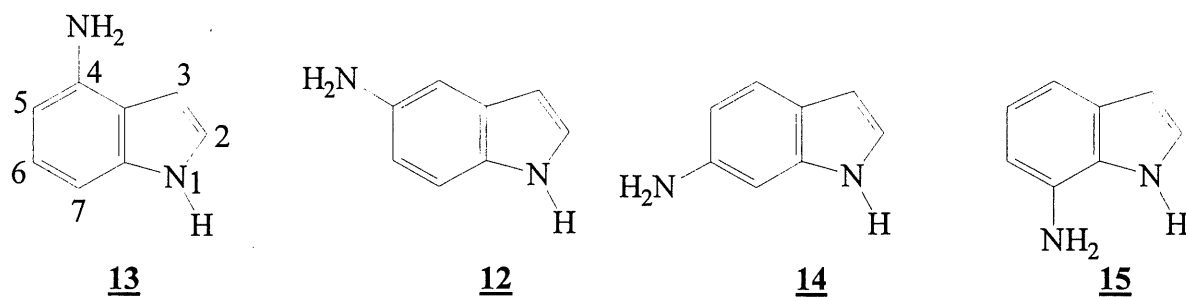


Schéma 6

2.1. Réduction chimique

On peut d'abord citer les travaux de Kaneda et collaborateurs sur la sélectivité d'un catalyseur de rhodium (13). Leur catalyseur est de type $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$ avec du N,N,N',N'-tétraméthyl-1,3-propanediamine dans une solution d'eau et de 2-éthoxyéthanol (15/85). Ils ont étudié plusieurs composés aromatiques nitrés différemment substitués dont le 5-nitroindole (5). Dans ce dernier cas, après 24 heures de réaction, ils obtiennent sélectivement et avec un rendement de 95%, le 5-aminoindole (12).

D'autres travaux traitent de l'hydroboration des nitroindoles (14,15,16). Cette technique permet en général de réduire sélectivement la double liaison de l'hétérocycle à 5 membres sans réduire le groupement nitro. Le plus récent article paru sur ce sujet est celui de Zhiping et collaborateurs (16). Le 6-nitroindole (6) a été traité selon leur méthode et a conduit à l'indoline 16 correspondante avec un rendement de 50 à 95%. L'intérêt de cette méthode est que le diborane est généré *in-situ* à partir de KBH_4 , BF_3 , Et_2O et $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ dans le THF.

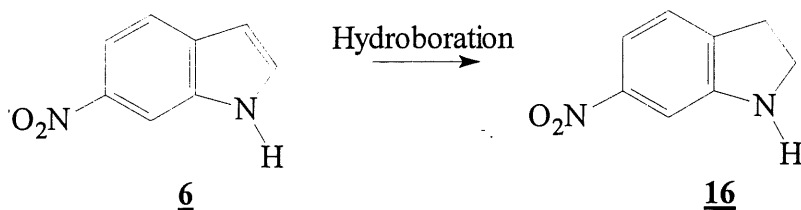


Schéma 7

Il faut encore citer les travaux de Somei et collaborateurs sur la synthèse de différentes molécules à squelette indolique ayant un intérêt pharmaceutique. Particulièrement, l'article où ils rapportent la synthèse de l'indole **17** substitué en 3 et en 4 (**17**). Lorsqu'ils effectuent la réduction du 4-nitro-3-indoloacétonitrile (**17**) par le TiCl_3 dans une solution aqueuse, ils obtiennent 43,7% de 4-amino-3-indoloacétonitrile (**18**) et 27,4% de 7-chloro-4-amino-3-indoloacétonitrile (**19**).

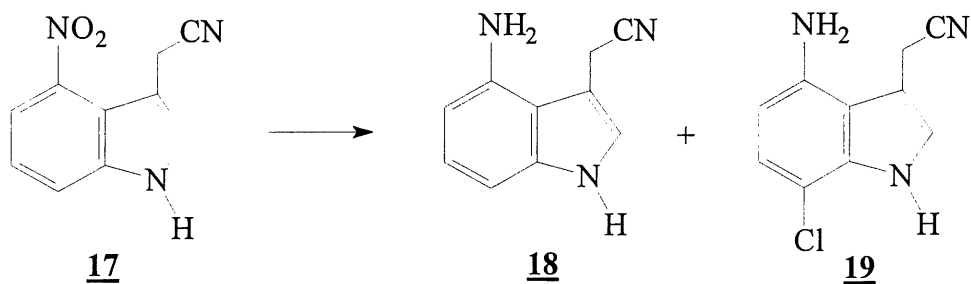


Schéma 8

La formation de ce dernier produit n'était pas attendue et est très intéressante. Surtout que l'halogénéation en cours de réduction semble régiosélective puisqu'aucun autre produit halogéné n'a été isolé. Malheureusement Somei et ses collaborateurs ont simplement constaté et rapporté la formation du 7-chloro-4-amino-3-indoloacétonitrile (**19**) sans tenter de proposer un mécanisme de formation de ce produit. Nous proposerons dans les prochains chapitres un mécanisme qui peut expliquer l'obtention de ce produit.

2.2. Réduction électrochimique des nitroindoles

Le seul article paru à notre connaissance est une étude polarographique et coulométrique réalisée par Français-Habert et collaborateurs (1). Leur étude a porté sur la réduction du 3-nitroindole et des 5,6,7-nitroindoles (5, 6 et 7) (voir schéma 2). En polarographie, ils obtiennent une vague qui correspond à une réduction à 6 électrons lorsque le pH est inférieur à 5. Pour des solutions neutres ($5 < \text{pH} < 8$), ils ont obtenu deux vagues. La première est d'une hauteur correspondant à quatre électrons et la seconde à seulement deux électrons. Quand le pH est supérieur à 8, il n'y a plus qu'une seule vague correspondant à quatre électrons. Les potentiels de demi-vague ($E_{1/2}$) des quatre isomères sont relativement semblables. Les microcoulométries réalisées sur ces produits dans les mêmes conditions que l'étude polarographique donnent des résultats surprenants. Dans les milieux acides, ils obtiennent des valeurs de 4 à 4,5 électrons, en milieu neutre la valeur est de 4 et en milieu alcalin, ils obtiennent une valeur de 5 électrons. Ils expliquent la différence entre les résultats polarographiques et coulométriques par l'intervention d'un processus chimique lors de la réduction des nitroindoles étudiés (réaction de condensation). Comme nous le voyons, ces résultats sont incomplets et laisse place à une étude plus complète de la réduction des nitroindoles.

3. Réduction électrochimique de composés apparentés aux nitroindoles

Puisque la réduction des nitroindoles est un sujet peu exploré, nous avons cherché des composés apparentés qui nous permettraient de mieux comprendre ce sujet. Les composés les plus manifestement semblables aux nitroindoles sont les nitranilines. Il est possible d'associer le 5-nitroindole (5) à la *para*-nitraniline (20) et le 7-nitroindole (7) à l'*ortho*-nitraniline (21) comme on peut le voir sur le schéma 9.

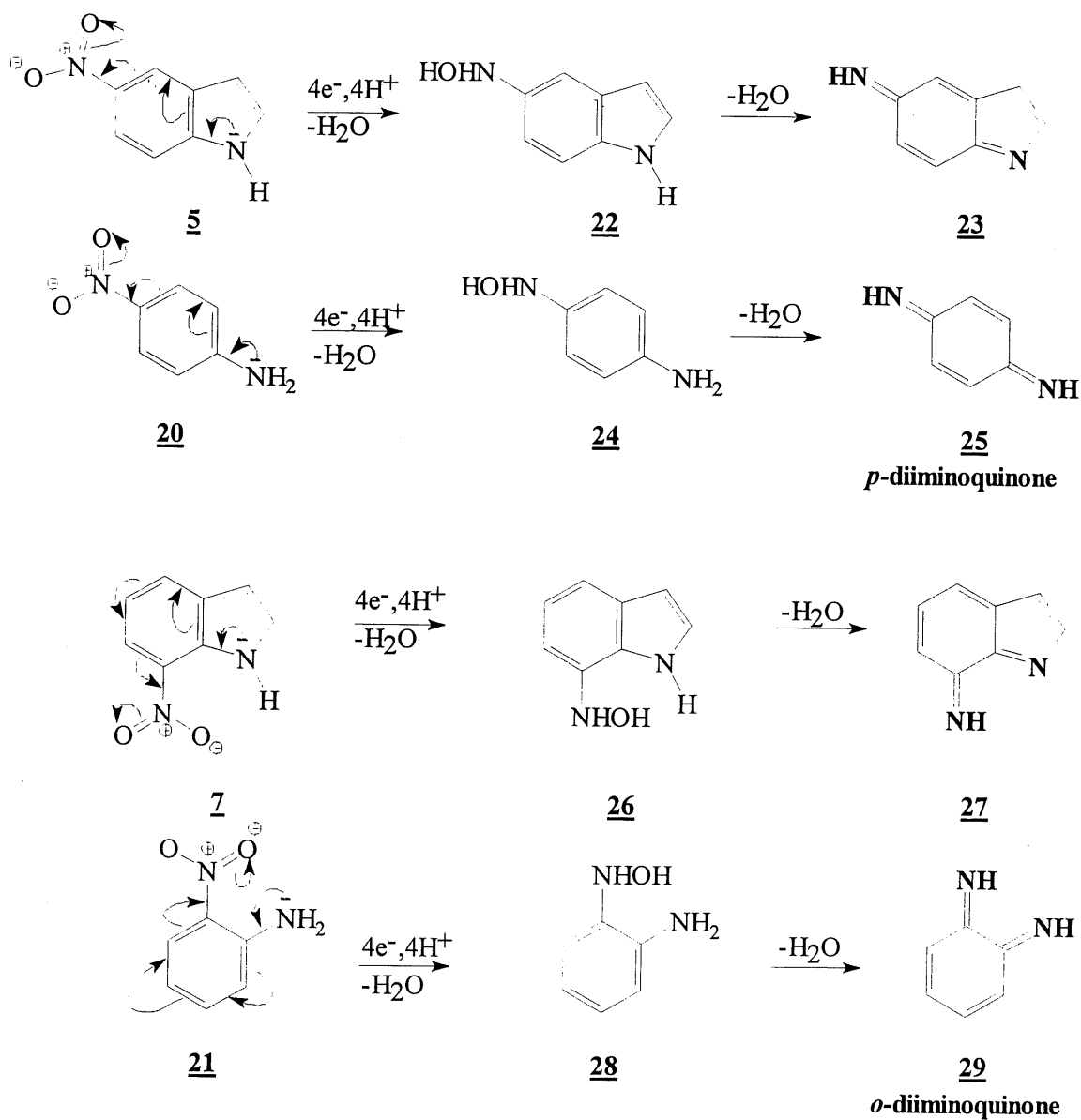


Schéma 9

Dans le cas de tous les nitroindoles 4, 5, 6 et 7, étudiés comme pour les deux isomères de la nitraniline nommés précédemment 20 et 21, le groupement amino est relié par résonance au groupement nitro. Dans le cas des nitroindoles 5 et 7 et des nitranilines 20 et 21, cette relation

entre les deux groupements fonctionnels est directe parce qu'ils sont placés en ortho ou en para l'un par rapport à l'autre. Alors que, dans le cas des 4 et 6-nitroindoles 4 et 6 les groupements amino et nitro sont placés en méta l'un par rapport à l'autre mais ils sont tout de même reliés par résonance grâce à la double liaison de l'hétérocycle à 5 membres comme nous pouvons le constater sur le schéma 10.

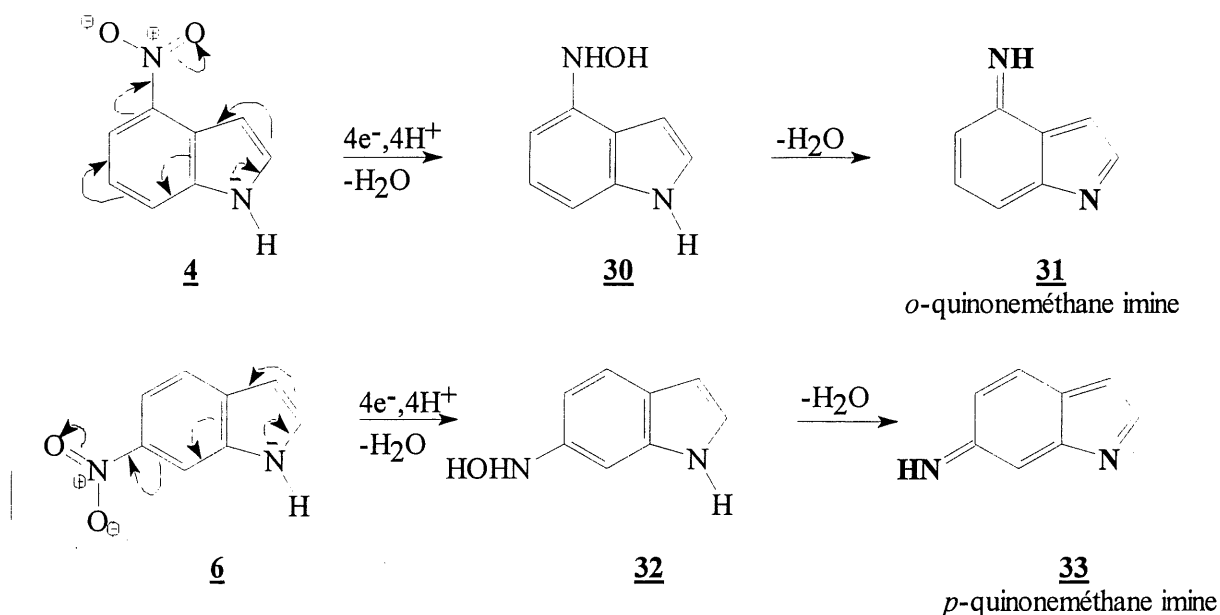


Schéma 10

Nous avons établi des parallèles entre les nitroindoles que nous allons étudier dans les chapitres suivants de ce mémoire et les nitranilines. Mais il est facile de concevoir que la comparaison est aussi valable avec des nitrobenzènes substitués par un groupement donneur. Nous allons donc étudier la littérature concernant le comportement électrochimique des nitranilines mais aussi celle concernant les nitrophénols 34 et 35. Nous inclurons aussi quelques exemples où les composés étudiés seront des nitrosoanilines ou des nitrosophénols et où les nitranilines et les nitrophénols seront substitués sur l'azote de l'amine ou l'oxygène de l'alcool. En général les composés que nous venons de mentionner présentent les mêmes

comportements polarographiques et voltammétriques que les nitranilines et les nitrophénols simples (qui ne sont pas substitués).

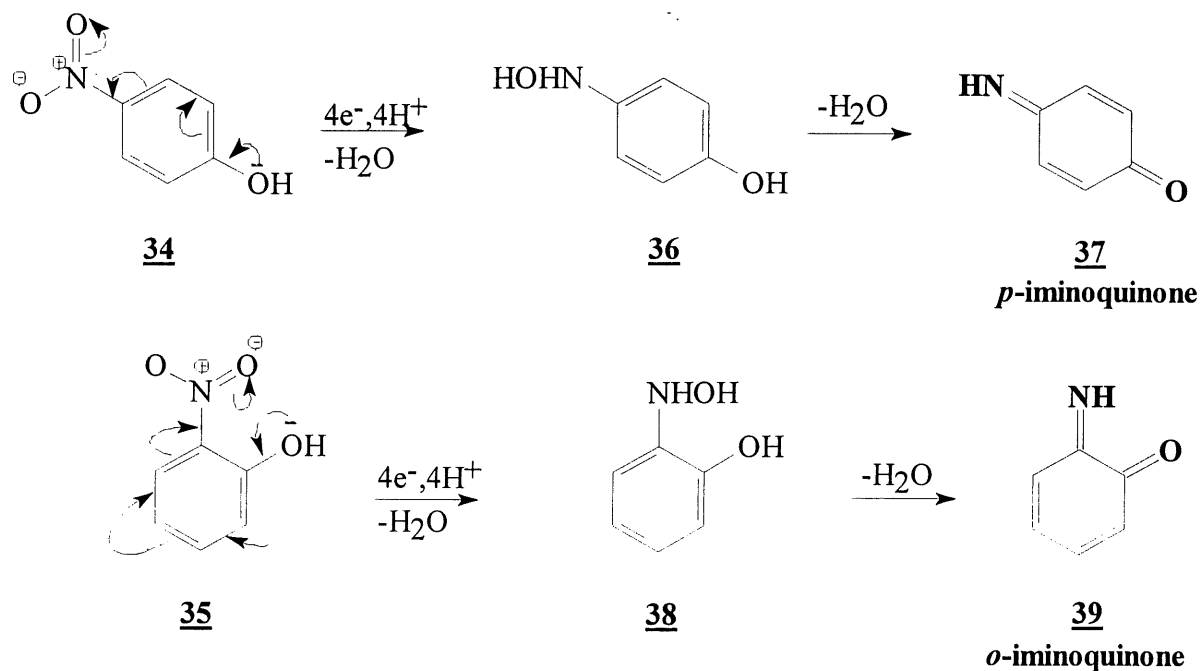


Schéma 11

Nous limiterons notre revue aux articles pour lesquels les conditions expérimentales sont sensiblement les mêmes que celles que nous avons utilisées pour l'étude des nitroindoles présentée dans les chapitres suivants. C'est à dire la réduction électrochimique en solutions aqueuses ou hydroalcooliques, sur une cathode de mercure.

3.1. Les nitranilines

La réduction électrochimique des nitranilines a été étudiée depuis environ une quarantaine d'années. Ces composés ont fait l'objet d'études polarographiques et voltammétriques. De plus, des électrolyses préparatives ont généralement complété ces études.

Un important travail a été effectué sur ces produits par un groupe de chercheurs français dans le but de mieux comprendre l'évolution des différentes hydroxylamines aromatiques (19-23). Leurs conclusions recourent celle des autres études sur les nitranilines.

L'*o*-nitraniline (**21**), peu importe le pH du milieu, se réduit en une seule vague polarographique à 6 électrons (19,20,23,25,27). Par contre, la coulométrie faite lors des électrolyses préparatives donne un résultat plus près de quatre électrons par mole de produit réduit. Cela peut être expliqué par la formation de produit de condensation en cours d'électrolyse (19,22,25) (voir le schéma 12).

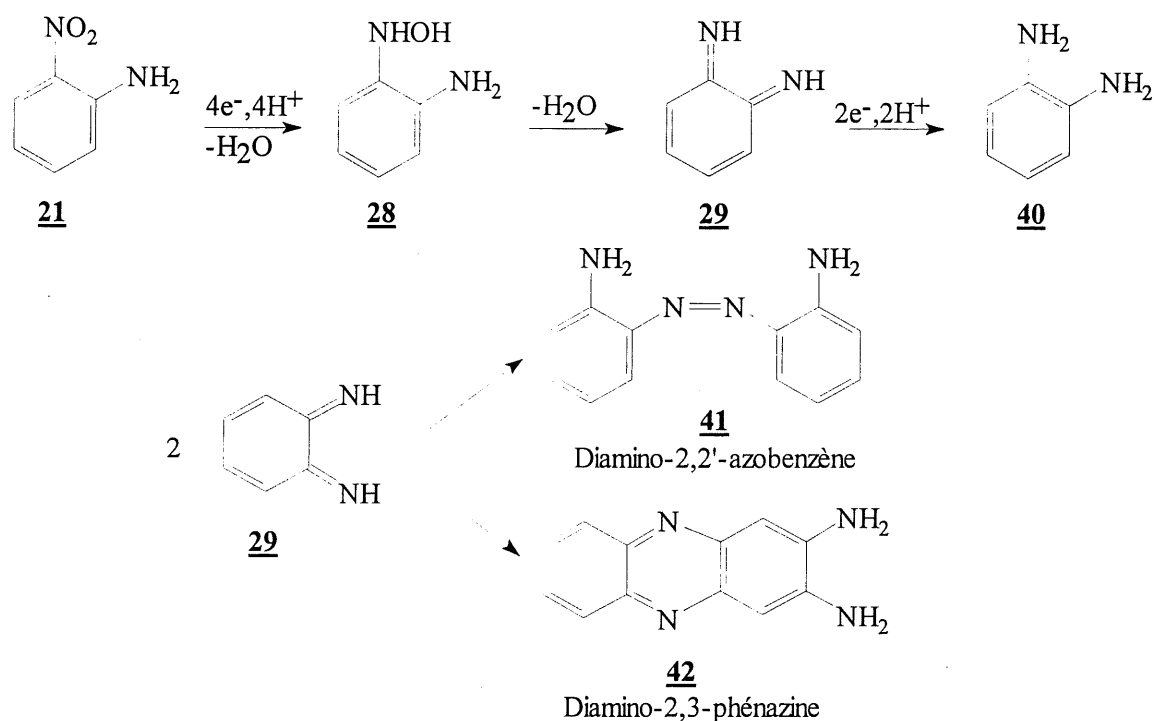


Schéma 12

Mais cette hypothèse n'a pas pu être confirmée en voltammétrie cyclique, probablement parce que les réactions de condensation n'ont pas le temps de se produire à l'échelle de temps de la

voltammétrie cyclique. Les auteurs proposent un mécanisme de réaction faisant intervenir une espèce diiminoquinonique 29. En effet, lors des électrolyses préparatives, ils ont pu isoler les produits de condensation 41 et 42 en plus du produit majoritaire qui est l'*o*-phénylènediamine (40) (voir le schéma 12).

La *m*-nitraniline (43) est la moins étudiée des nitranilines. Les auteurs des diverses études observent en milieu acide à la température ambiante deux vagues polarographiques (19,24,27). La première est d'une hauteur correspondant à quatre électrons, la seconde à deux électrons.

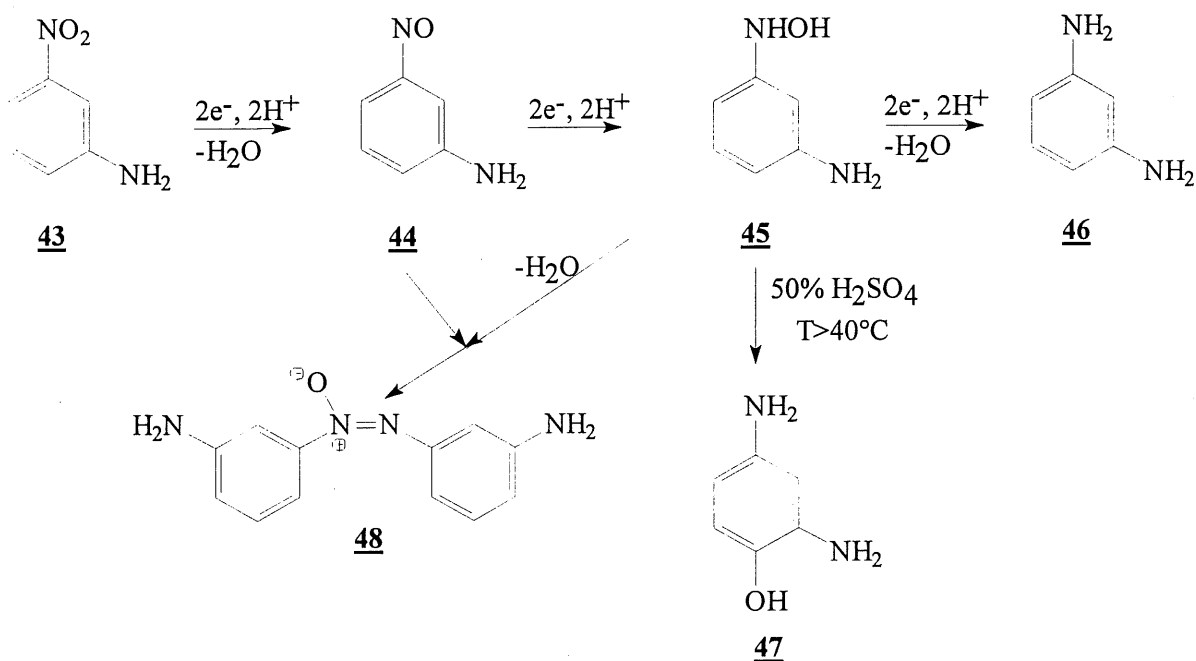


Schéma 13

Dans une solution d'acide sulfurique concentré à des températures de plus $40^\circ C$ on observe un réarrangement de Gatterman conduisant au 2,4-diaminophénol (47) (19,25,27) (voir le schéma 13). Lorsque le pH de la solution est plus élevé (solution neutre ou basique), on n'observe plus qu'une vague polarographique correspondant à cinq électrons. Les électrolyses

préparatives dans ces milieux conduisent à l'aniline 46 et à l'azoxybenzène correspondant 48 (25,27).

La *p*-nitraniline (20) a fait l'objet de très nombreuses recherches. Le comportement de ce composé est très similaire à celui de l'*o*-nitraniline (21). En effet, quel que soit le milieu les auteurs n'obtiennent qu'une seule vague polarographique de six électrons (18,19,21-27). Dans le cas particulier des *p*-nitranilines *N*-substituées (de type NRR'), le couple NHOH (hydroxylamine) et NO (nitroso) est présent pour tous les milieux en voltammétrie cyclique même si l'on n'obtient qu'une seule vague à six électrons en polarographie (23). Mais plus le milieu est acide, plus la vitesse de balayage utilisée en voltammétrie cyclique doit être grande pour faire cette observation. Les électrolyses donnent comme produit final la diamine correspondante 50 (voir le schéma 14) Mais lorsque la réaction est suivie en cours d'électrolyse par polarographie ou par voltammétrie cyclique, il est évident qu'il y a formation d'un composé nitrosé 49. Comme le produit nitrosé est toujours plus facilement réductible que le produit nitré de départ, le produit nitrosé observé provient probablement d'une réaction en solution et non pas d'une réduction à l'électrode. Le mécanisme proposé est le suivant. L'hydroxylamine 24 se déshydrate en diiminoquinone 25, cette dernière réagit avec une autre molécule d'hydroxylamine 24 pour donner une molécule de produit nitrosé 49 et une molécule de la diamine correspondante 50 (23) (voir schéma 14). La déshydratation est favorisée par le milieu acide (H₂SO₄). En milieu acide, il n'a pas été possible par les techniques classiques d'observer l'existence d'un intermédiaire diiminoquinonique. Mais en milieu basique, les voltamogrammes cycliques obtenus montrent un nouveau couple de pics réversibles à des potentiels de réduction et d'oxydation encore plus faibles que ceux associés aux couple NHOH et NO. Ce couple de pics voltamétriques a été identifié comme correspondant au couple diiminoquinone 25 et diamine 50 (22,28,29). Ces observations ne prouvent pas de façon irréfutable la formation d'un intermédiaire quinonique lors de la réduction de la *p*-nitraniline

(20) mais ce sont des indices que cet intermédiaire joue probablement un rôle important lors de cette réduction.

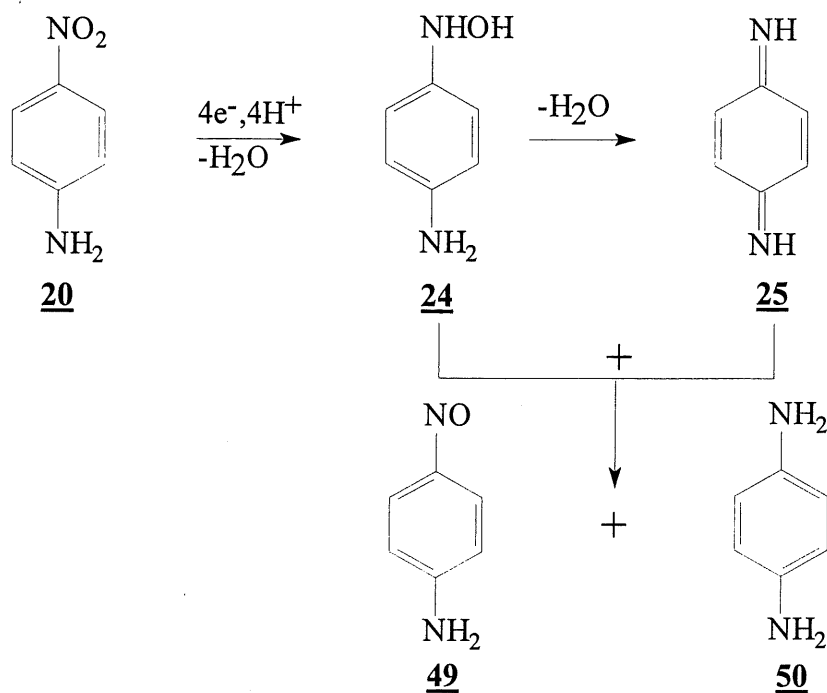


Schéma 14

On peut supposer que les nitranilines non substituées sont plus difficiles à réduire que le nitrobenzène peu importe le milieu parce que le groupement amine est, en position ortho et para, un substituant fortement donneur. Cette affirmation a été vérifiée, la seule exception étant la *m*-nitraniline 43 dans des solutions dont le pH est compris entre 1 et 3 (25). Cette exception est facilement explicable puisque le groupement amine de la *m*-nitraniline n'est pas relié par résonance au groupement nitro, il a donc peu d'effet sur sa facilité de réduction. En terminant, on peut noter que le comportement de l'*o*-nitraniline (21) et celui de la *p*-nitraniline (20) sont très semblables alors que celui de la *m*-nitraniline 43 est très semblable à celui du nitrobenzène.

3.2. Les nitrophénols

Ces composés sont généralement étudiés en parallèle aux nitranilines puisqu'ils possèdent eux-aussi un groupement fortement donneur. De plus ils présentent l'avantage d'être facilement solubles en milieux aqueux. Leur comportement est sensiblement plus complexe que celui des nitranilines mais nous allons procéder de la même façon que dans la section précédente pour présenter les différents résultats obtenus sur ces produits.

L'*o*-nitrophénol (**51**) a un comportement assez complexe selon les milieux. Dans les milieux acides (pH inférieur à 4) on observe deux vagues polarographiques. La première est d'une hauteur correspondant à quatre électrons, la seconde à deux électrons (19,30,31,34,36,37). Dans tous les autres milieux il n'y a plus qu'une seule vague polarographique. Dans les milieux neutres (pH compris entre 6 et 8), la vague est d'une hauteur correspondant à cinq électrons et en milieu basique, elle correspond à six électrons. C'est cette déficience coulométrique en milieu neutre qui a donné lieu à de nombreuses recherches et à de nombreuses hypothèses. Les premiers auteurs à avoir rapporté ce phénomène l'ont expliqué par la présence de ponts hydrogène intramoléculaires dans l'*o*-nitrophénol (**51**) (30). D'autres chercheurs ont proposé que le mécanisme de réduction de l'*o*-nitrophénol soit du type ECE (électrochimique-chimique-électrochimique) et que la réaction chimique soit particulièrement lente dans les milieux neutres. Le mécanisme proposé consiste en la réduction électrochimique à quatre électrons du groupement nitro en groupement hydroxylamine. La réaction chimique est la déshydratation de l'hydroxylamine qui conduit à la formation d'un intermédiaire quinonique. Ce dernier est facilement réductible en *o*-aminophénol (**56**) (38). Ce mécanisme a été confirmé par des électrolyses préparatives dont les produits ont été isolés et identifiés (39) et une étude chronopotentiométrique (31). Mais selon Darchen et Peltier (36), il faut ajouter à ce mécanisme la formation de produits de condensation particulièrement en milieu neutre. En effet ils ont pu identifier deux produits de condensation qui sont la 2-

amino-3-phénoxazine (**57**) et la 2-amino-3-hydroxyphénoxazine (**58**) (voir le schéma 15). Le second est le produit de la réduction à deux électrons du premier. Les auteurs proposent un mécanisme semblable à celui que nous avons illustré dans le schéma 12 pour l'*o*-nitraniline (**21**) pour expliquer la formation de ces produits mais ce n'est qu'une des possibilités. L'aminophénol **56** reste néanmoins le produit majoritaire des électrolyses préparatives quel que soit le milieu.

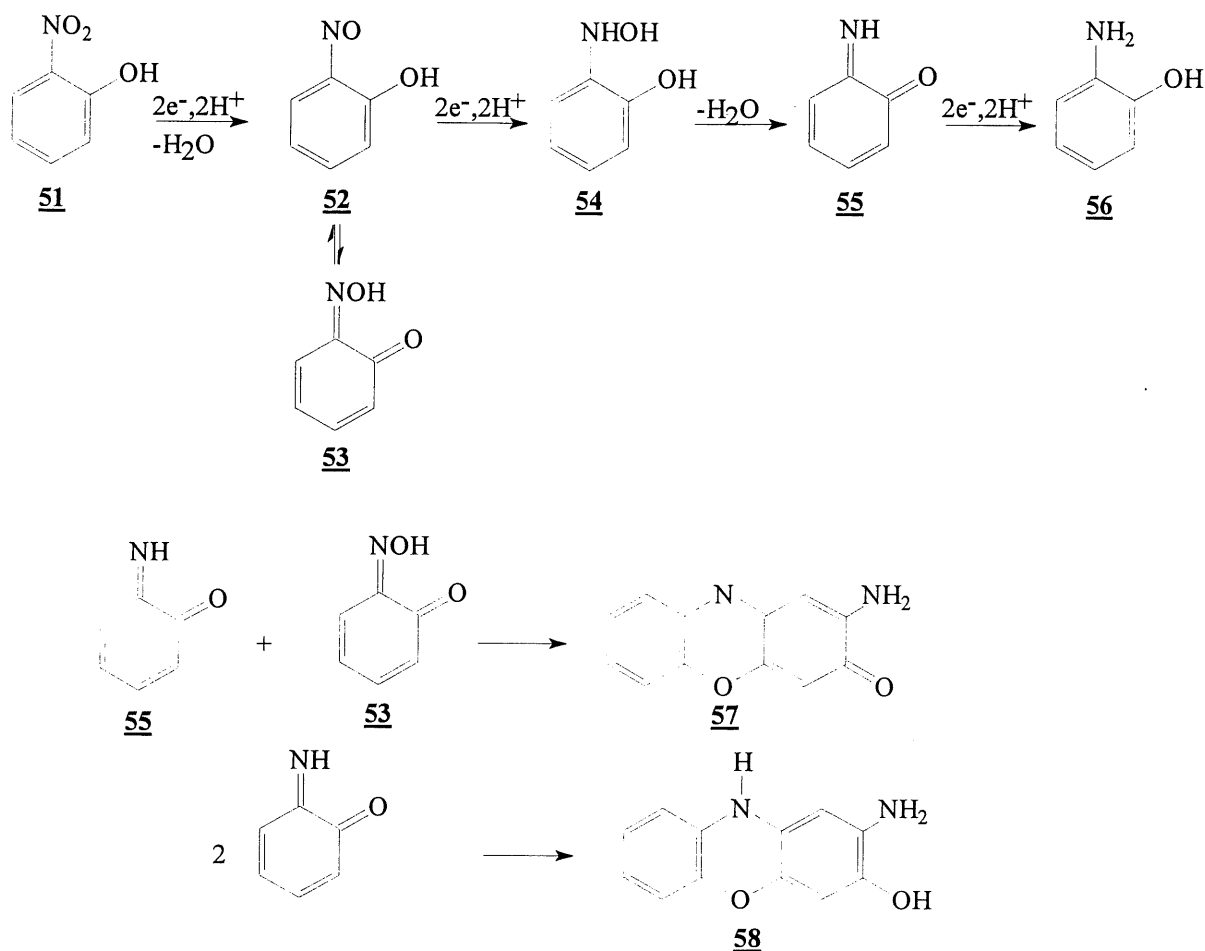


Schéma 15

Le *m*-nitrophénol (**59**) a été beaucoup moins étudié que les deux autres isomères du nitrophénol. Néanmoins, certains auteurs s'y sont intéressés. En milieu aqueux où le pH est

inférieur à 4, la polarographie du *m*-nitrophénol donne deux vagues. La première est d'une hauteur correspondant à quatre électrons et la seconde à deux électrons (34,37). On peut supposer, bien que ça n'ait pas été fait, qu'une électrolyse préparative dans ce milieu conduirait au *m*-aminophénol (61).

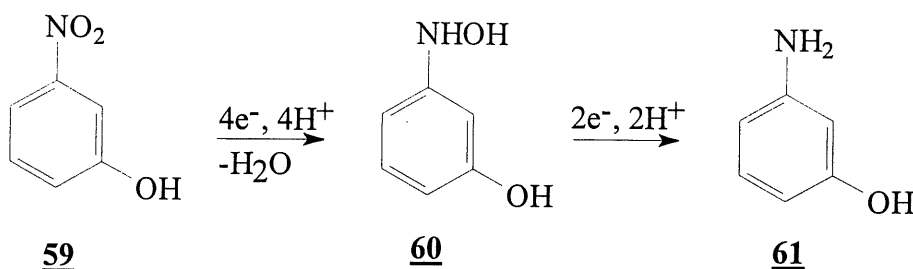


Schéma 16

Dans les milieux dont le pH varie entre 4 et 8, on obtient qu'une seule vague polarographique à quatre électrons, la réduction s'arrête à l'hydroxylamine 60. Dans les milieux basiques (pH supérieur à 10) la vague se scinde en deux vagues de deux électrons chacune. Si on ajoute un tensioactif à la solution, les hauteurs de vagues deviennent plutôt équivalentes à un électron pour la première et à trois électrons pour la seconde (35).

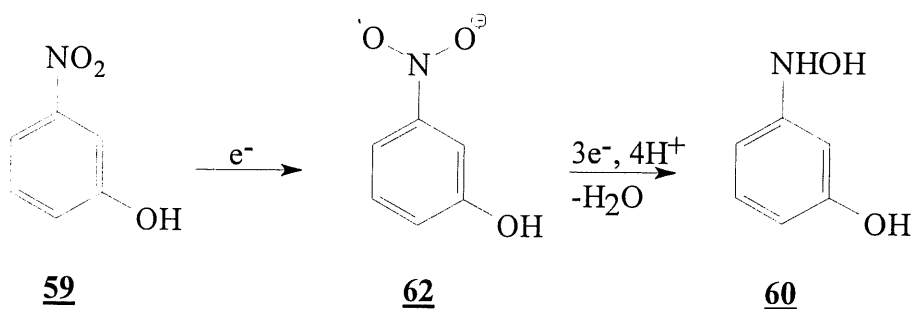


Schéma 17

La première vague est attribuée à la formation du radical anion 62 produit par la réduction à un électron du groupement nitro (voir le schéma 17). Dans les milieux basiques, des études par spectroscopie ESR ont prouvé l'existence du radical anion 62. De plus, des électrolyses

préparatives ont confirmé que le produit de la réduction du *m*-nitrophénol (**59**) en milieu alcalin est l'hydroxylamine correspondante **60**.

La réduction du *p*-nitrophénol (**63**) dans les milieux acides et neutres (pH inférieur à 10) ne présente qu'une seule vague polarographique de six électrons (19,26,30,36,37). Les nitrophénols dont l'hydrogène du groupement alcool est remplacé par un groupement R, sont souvent dégradés particulièrement lorsque la température est plus élevée. En effet, le produit de départ se réduit jusqu'au stade de l'hydroxylamine **64** qui perd ensuite le groupement alcool (19). Le mécanisme proposé pour expliquer ce phénomène est celui présenté dans le schéma 18.

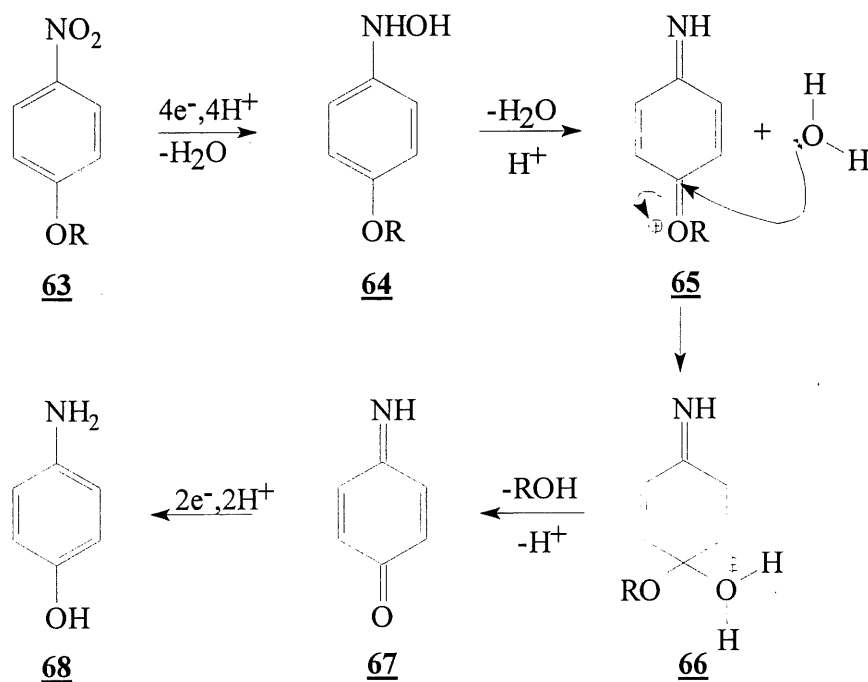


Schéma 18

Dans les milieux basiques, pour le *p*-nitrophénol (**63**) la vague polarographique se scinde en deux. La première vague correspond à une réduction à quatre électrons et la seconde à une

réduction à deux électrons (35). Les électrolyses préparatives conduisent toutes au *p*-aminophénol (68) comme produit majoritaire. Il n'y a pas d'évidence de la participation d'un intermédiaire quinonique. Mais des travaux voltammétriques et chronopotentiométriques sur le *p*-nitrosophénol donnent des indices de la participation d'un tel intermédiaire (32,33). Notamment, les auteurs obtiennent en voltammétrie cyclique un couple de pics réversibles qu'ils attribuent à la présence de l'iminoquinone 67. Lorsque l'on suit les électrolyses préparatives du *p*-nitrophénol 63 à l'aide de la polarographie, on constate l'accumulation en solution de nitrosophénol. Or le nitrosophénol est beaucoup plus facilement réductible que le produit nitré de départ. Donc, s'il était formé à l'électrode, il serait immédiatement réduit. Les auteurs ont donc proposé un mécanisme de réaction semblable à celui suggéré pour la *p*-nitraniline (20) (voir le schéma 14) (36).

En terminant, on peut noter que les comportements électrochimiques sur cathode de mercure des nitrophénols sont relativement complexes. La présence d'un intermédiaire quinonique sans être prouvée hors de tout doute est fortement suggérée dans le cas des isomères ortho et para. De plus, en solution alcaline, le *m*-nitrophénol (59) ne se réduit que jusqu'au stade de l'hydroxylamine contrairement à la nitraniline correspondante. Le *m*-hydroxylaminophénol (60) est donc la seule hydroxylamine stable produite lors de la réduction de nitrobenzène substitué par des groupements fortement donneurs.

4. Conclusion

Dans ce court chapitre, nous avons d'abord présenté le schéma général de réduction des composés aromatiques nitrés. Nous avons ensuite cité les trop rares travaux effectués sur la réduction des nitroindoles. Mais grâce aux similitudes de fonctionnalité entre les nitroindoles, les nitranilines et les nitrophénols, nous avons de nombreuses pistes qui permettront d'expliquer le comportement électrochimique des nitroindoles. Le premier phénomène

important à noter est que pour les isomères ortho et para des nitranilines et des nitrophénols, peu importe le pH du milieu étudié, les hydroxylamines produites sont instables. Deuxièmement, nous avons de nombreux indices démontrant l'existence d'un intermédiaire de type quinonique lors de la réduction des isomères mentionnés des nitranilines et des nitrophénols. Malheureusement un tel intermédiaire n'a jamais été isolé ou piégé. Ces deux faits seront sûrement très importants dans le cas de la réduction électrochimique des nitroindoles. Ils nous aideront sûrement à mieux comprendre leurs comportements polarographiques et voltammétriques et à expliquer les mécanismes qui conduisent aux produits d'électrolyses que nous avons isolés.

CHAPITRE 2

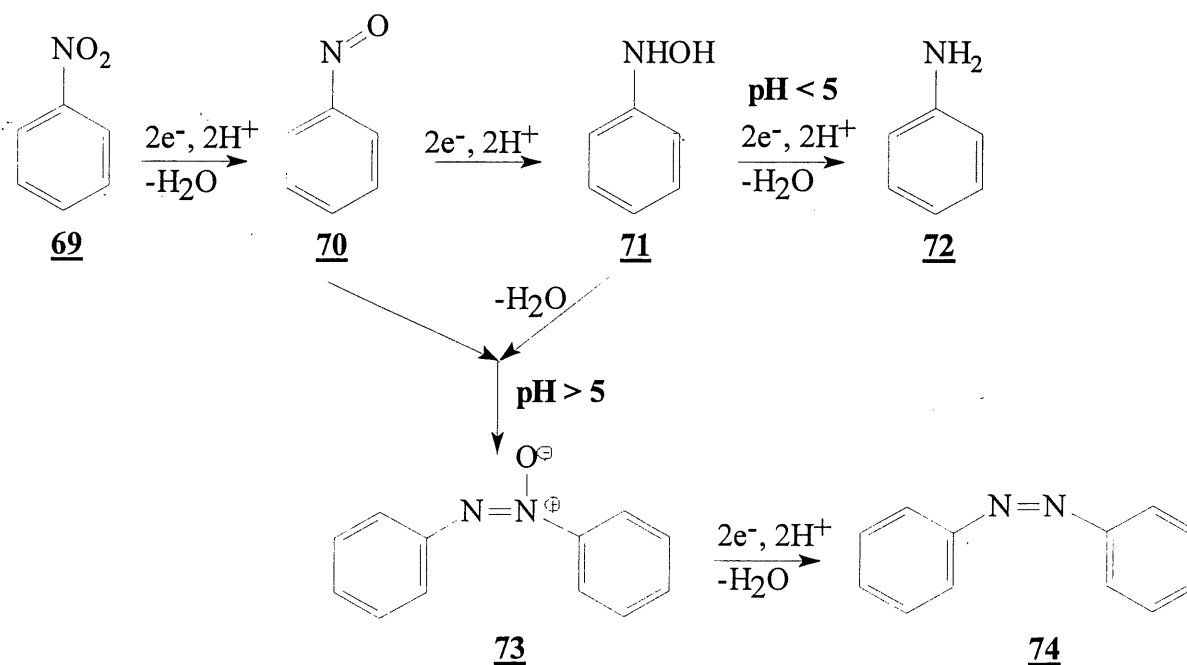
COMPORTEMENT POLAROGRAPHIQUE ET VOLTAMMÉTRIQUE DES NITROINDOLES

1. Introduction

Il existe un nombre important de techniques analytiques électrochimiques. Nous avons décidé d'en utiliser deux pour cette étude des nitroindoles 4, 5, 6 et 7: la polarographie classique et la voltammétrie cyclique. Ce sont probablement les techniques les plus connues et les plus simples et les plus appropriées à utiliser pour notre étude. Elles nous permettront de mieux comprendre le mécanisme de réduction des nitroindoles. Elles nous permettront aussi d'identifier les potentiels de réduction de ces derniers et de comparer leurs comportements à celui du nitrobenzène (69) que nous allons utiliser comme composé témoin tout au long de ce mémoire. Pour analyser nos différents résultats polarographiques et voltammétriques, il nous paraît primordial de présenter dès maintenant le mécanisme de réduction que nous proposons. Ce sera donc le sujet de la section suivante. Tous les résultats qui seront présentés par la suite seront analysés en fonction de notre proposition de mécanisme.

1.1. Mécanismes de réduction

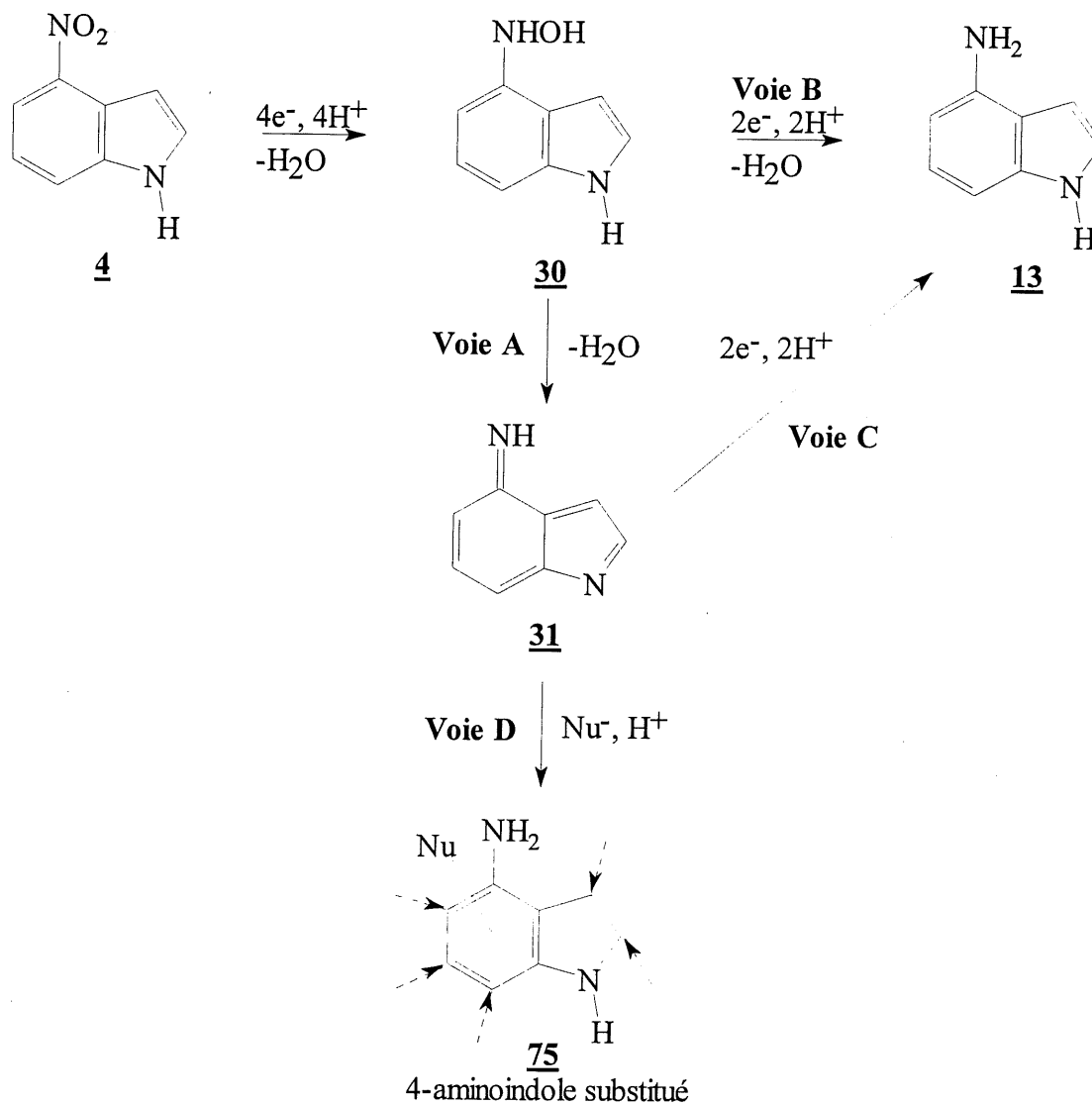
Puisque le nitrobenzène nous servira de composé témoin tout au long de ce chapitre et du suivant, nous présentons d'abord le mécanisme de réduction de ce dernier (voir le schéma 19).



Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent, le nitrobenzène a fait l'objet de très nombreuses recherches (25,41,42,43,44,45). Le nitrobenzène est réduit en milieu hydroalcoolique, quel que soit le pH de la solution utilisée, en l'hydroxylamine correspondante 71. Quand le pH du milieu est inférieur à cinq, l'hydroxylamine 71 est protonée et devient réductible. Cette réduction conduit à l'amine correspondante 72. Lorsque le pH est supérieur à cinq, l'hydroxylamine 71 n'est pas protonée et des réactions de condensation entre l'hydroxylamine 71 et le nitrosobenzène 70 ont lieu pour conduire à l'azoxybenzène (73) qui est lui-même réductible dans ces milieux en azobenzène (74).

Le mécanisme de réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 que nous proposons, est présenté au schéma 20. Nous avons illustré ici le mécanisme de réduction pour le 4-nitroindole (4). Ce mécanisme est valable pour les trois autres isomères étudiées soit le 5,6 et 7-nitroindole (5, 6,

7). Par une réduction à quatre électrons, l'hydroxylaminoindole **30** est formé. Ensuite, il y a compétition entre la réduction de l'hydroxylamine **30** (voie B) et sa déshydratation pour obtenir un intermédiaire de forme quinonique **31** (voie A).



N.B. Les flèches pointillées indiquent les positions possibles pour l'attaque du nucléophile.

Schéma 20

C'est à dire que l'hydroxylaminoindole **30** peut être protoné et se déshydrater soit à l'électrode, soit en solution. Si la déshydratation est rapide et se produit à l'électrode, on peut penser que nous obtiendrons l'amine correspondante **13** (voie B). Au contraire, si la déshydratation est un peu plus lente et se produit en solution, nous obtiendrons un intermédiaire quinonique **31** (voie A). Plus précisément, l'intermédiaire sera une diiminoquinone **23**, **27** dans le cas du 5 et du 7-nitroindole (**5**, **7**), ou une quinoneméthane imine **31**, **33** dans le cas du 4 et du 6-nitroindole (**4**, **6**). Cet intermédiaire est probablement très réactif. Il peut retourner à l'électrode pour être réduit en aminoindole **13** (voie C) ou être piégé par l'attaque d'un nucléophile présent dans le milieu, sur n'importe laquelle des doubles liaisons. Cette attaque produit un aminoindole substitué **75** (voie D). Dans le schéma 20, nous avons indiqué toutes les positions où une attaque est possible.

2. Comportement polarographique des nitroindoles

La polarographie classique est une technique analytique bien connue puisqu'elle fut mise au point par Heyrovsky en 1922 (41). Depuis, elle a été largement utilisée pour étudier la réduction des nitroaryles et particulièrement celle du nitrobenzène. C'est une des raisons pour lesquelles nous avons décidé d'utiliser le nitrobenzène comme composé témoin.

2.1. Présentation et analyses des résultats polarographiques

Avant de présenter des résultats expérimentaux, il faut préciser que nous avons toujours utilisé des solutions composées de 7% en poids d'eau et de 93% en poids de méthanol. Nous avons ajouté différents acides, bases ou sels pour obtenir le pH voulu pour chacune des solutions. Nous avons ainsi utilisé neuf solutions différentes pour étudier une gamme de pH allant de 0,3 à 13,5 divisée en 5 échelons. Tout cela est décrit en détail dans la partie expérimentale de ce mémoire. Dans ce chapitre et dans le suivant nous allons désigner ces solutions en utilisant les

abréviations de leurs composantes et la valeur de leur pH. Par exemple, les résultats polarographiques dans un milieu neutre sont obtenus dans une solution contenant de l'acide acétique dans une concentration de 0,54 M et de l'acétate de sodium dans une concentration de 0,37 M. Cette solution sera donc désignée comme le milieu AcOH/AcONa de pH égal à 6,5.

Pour faciliter la compréhension et l'analyse des résultats, nous présenterons nos résultats polarographiques en regroupant les produits qui ont des comportements polarographiques semblables. Les résultats polarographiques seront donc présentés en trois groupes; le nitrobenzène, le 4 et le 5-nitroindole (4, 5) et finalement le 6 et le 7-nitroindole (6, 7). Chacune de ces sections traitera de l'allure générale des polarogrammes, des potentiels de demi-vague et des courants de diffusion associés aux différentes vagues polarographiques. Comme nous l'avons dit plus haut nous avons utilisé le nitrobenzène comme composé témoin, c'est pourquoi il sera le sujet de la première section. Son comportement électrochimique dans les milieux que nous avons choisis nous servira tout au long de ce chapitre pour mieux comprendre le comportement électrochimique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7.

2.1.1. Comportement polarographique du nitrobenzène

Conformément aux résultats obtenus dans la littérature (42,43,44) pour des milieux similaires, le nitrobenzène ne présente qu'une vague polarographique à quatre électrons sauf dans les milieux acides (pH inférieur à 3,5) où nous observons deux vagues, la première à quatre électrons et la seconde à deux. Il faut cependant remarquer que la seconde vague est très étalée, ce qui est caractéristique d'un processus irréversible et lent. Le rapport de la hauteur des vagues est calculé en nous basant sur le rapport des courants de diffusion rapportés dans le tableau 1. Les potentiels de demi-vague rapportés dans la littérature sont comparables à ceux que nous avons obtenus (42,43,44).

Tableau 1 Potentiels de demi-vague $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du nitrobenzène en fonction des milieux.^{a, b, c}

Milieu	pH	$E_{1/2}$ en volt et (i_d en μA)	
		Données expérimentales	$E_{1/2}$ en volt ^d Données de la littérature (42)
HCl	0,3	1 ^e vague	-0,28 (-4,70)
		2 ^e vague	-0,95 (-6,90)
HBr	0,3	1 ^e vague	-0,26 (-4,35)
		2 ^e vague	-0,95 (-6,65)
Pyr/HCl	3,5		-0,46 (-4,15)
Pyr/HBr	3,5		-0,49 (-4,65)
AcOH/ AcONa	6,5		-0,63 (-4,15)
PAP/HCl	9,8		-0,75 (-3,65)
KOH	13,5		-0,92 (-4,25)

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence: ECS; électrode auxiliaire: carbone vitreux; vitesse de balayage: 2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte: 2s; $T=25 \pm 2^\circ C$.

b) Les courants sont des courants totaux, mesurés toujours à partir du courant de l'électrolyte seul jusqu'au sommet de la vague.

c) Le signe négatif indique que ce sont des courants de réduction.

d) Pour les données de la littérature nous n'avons pas présenté les courants de diffusion parce qu'ils sont directement affecté par les dimensions de l'électrode de travail utilisée et que nous n'avons pas trouvé d'études utilisant exactement le même type d'électrode.

En étudiant les valeurs rapportées dans ce tableau nous remarquons deux choses. D'abord le potentiel de réduction du nitrobenzène est de plus en plus négatif lorsque le pH des solutions utilisées augmente. Cela est conforme à ce que nous prévoyions et à la littérature (42,43,44). Deuxièmement, les courants de diffusion obtenus diminuent lorsque le pH de la solution augmente. Des comportements semblables ont été rapportés dans la littérature pour la réduction des nitranilines dans des solutions hydroalcooliques. Selon ces auteurs la variation

des coefficients de diffusion des produits formés en fonction du pH est directement responsable de cette diminution des courants de diffusion (24,25,26).

2.1.2. Comportement polarographique du 4-nitroindole (4) et du 5-nitroindole (5)

Le comportement polarographique des 4 et 5-nitroindoles (4, 5) est relativement simple. Nous n'obtenons qu'une seule vague polarographique dans tous les milieux sauf en milieu neutre AcOH/AcONa. Comme dans le cas du nitrobenzène, les potentiels de demi-vague deviennent plus négatifs lorsque le pH de la solution augmente. De plus les courants de diffusion obtenus présentent la même diminution que celle notée dans le cas du nitrobenzène. L'explication de ce phénomène par la variation des coefficients de diffusion des produits formés selon le pH semble encore valable dans le cas des 4 et 5-nitroindoles (4, 5) (24,25,26).

Tableau 2 Potentiels de demi-vague $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du 4-nitroindole (4) et du 5-nitroindole (5) en fonction des milieux.^a

Milieu	pH	$E_{1/2}$ en volt et (i_d en μA)	
		4-Nitroindole (4)	5-Nitroindole (5)
HCl	0,3	-0,18 (-4,45)	-0,24 (-3,80)
HBr	0,3	-0,25 (-4,65)	-0,24 (-4,45)
Pyr/HCl	3,5	-0,41 (-3,65)	-0,50 (-3,40)
Pyr/HBr	3,5	-0,41 (-3,90)	-0,49 (-3,75)
AcOH/ AcONa	6,5	1 ^e vague -0,62 (-3,20)	-0,70 (-3,20)
		2 ^e vague -1,25 (-4,35)	-1,21 (-4,75)
PAP/HCl	9,8	-0,79 (-2,80)	-0,87 (-2,80)
KOH	13,5	-0,98 (-3,20)	-1,11 (-3,15)

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale: électrode de référence: ECS: électrode auxiliaire: carbone vitreux; vitesse de balayage: 2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4} M$; temps de vie de la goutte: 2s; $m=0,8 mg/s$ et $T=25 \pm 2^\circ C$.

Nous allons tenter d'expliquer nos différents résultats polarographiques en nous référant au mécanisme de réduction que nous avons proposé pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et qui est représenté par le schéma 20. Dans les milieux où le pH est égal ou inférieur à 3,5 nous n'obtenons qu'une seule vague polarographique. Nous croyons que cette vague correspond à la réduction avec quatre électrons et quatre protons des nitroindoles 4 et 5 en hydroxylaminoindoles 30 et 22. Une fois formée l'hydroxylamine 30 (ou 22) peut quitter l'électrode pour se déshydrater en solution (voie A du schéma 20). L'intermédiaire quinonique 31 (ou 23) ainsi obtenu étant très réactif, il peut être piégé par l'attaque d'un nucléophile pour conduire à l'obtention d'un aminoindole substitué 75.

Dans le cas des milieux neutres, cela devient plus complexe. En effet il faut d'abord noter un phénomène que nous n'observons que dans les milieux neutres (voir la figure 2). Nous remarquons un déplacement de la décharge du solvant. En effet la décharge du solvant est située à un potentiel plus négatif d'environ 30 mV lorsque nous enregistrons le polarogramme d'un nitroindole 4, 5 ou du nitrobenzène 69 que lorsque nous enregistrons le polarogramme de l'électrolyte seul. Ce déplacement de la décharge du solvant est observé lorsqu'il y a formation d'une espèce réduite particulièrement facilement adsorbable à la surface de l'électrode (45). Dans le cas présent, nous pensons que le milieu neutre favorise particulièrement la formation d'aminindole facilement adsorbable à l'électrode.

En milieu neutre, comme nous l'avons mentionné plus haut, les nitroindoles 4, 5 présentent deux vagues polarographiques. Le rapport des hauteurs de ces vagues correspond bien à une première vague à quatre électrons et une seconde à deux électrons en se basant sur les courants de diffusion rapportés dans le tableau 2. La deuxième vague est nettement déplacée vers les potentiel très négatifs ce qui caractérise un processus lent et irréversible.

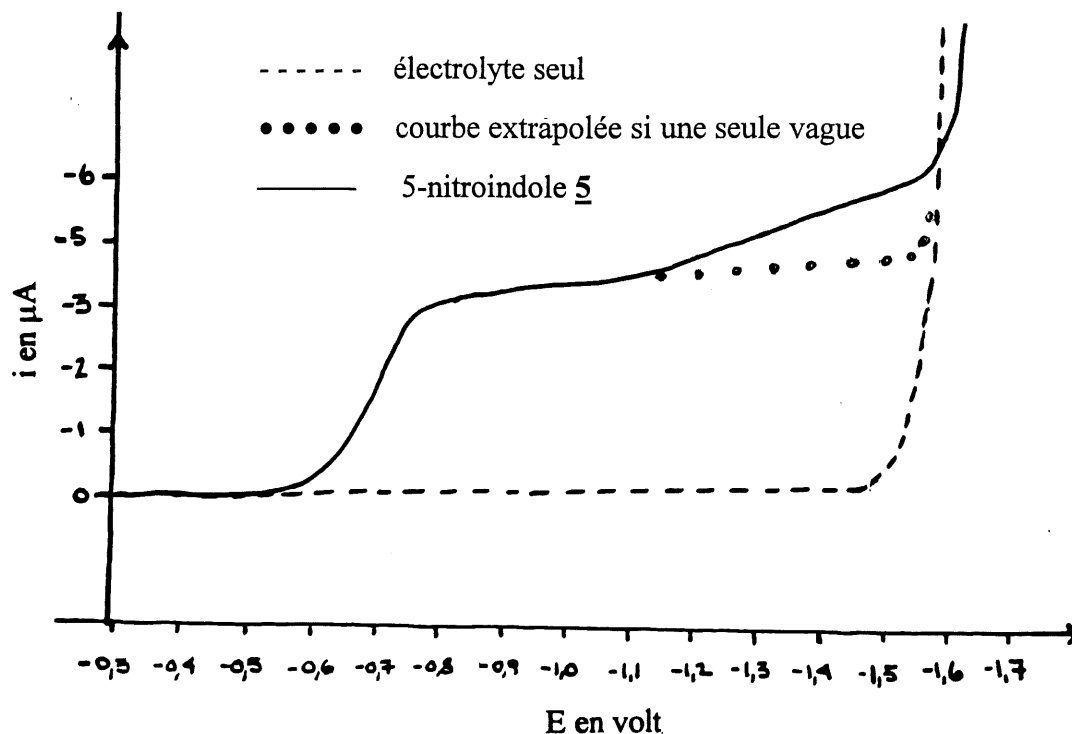


Figure 2 Polarogrammes du 5-nitroindole (5) dans le milieu AcOH(0,54M)/AcONa(0,37M). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage:2mV/s; hauteur:38cm; $m=0,8$ mg/s; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

La deuxième vague peut correspondre, selon nous, à deux phénomènes distincts. Notre première hypothèse est que cette vague représente la réduction de l'hydroxylamine 30 (ou 22) en amine 13 (ou 12) (voie B sur le schéma 20). Notre seconde hypothèse est qu'elle représente plutôt la réduction de l'intermédiaire quinonique 31 (ou 23) qui provient de la déshydratation de l'hydroxylamine 30 (ou 22) en amine 13 (ou 12). Cette seconde hypothèse nous semble peu vraisemblable. En effet, la littérature sur les intermédiaires quinoniques 25, 29, 37 et 39 formés lors de l'étude de la réduction des nitranilines 20 et 21 ou des nitrophénols 34 et 35 démontre que ce type d'intermédiaire est plus facile à réduire que le groupement nitroso, donc

nécessairement plus facile à réduire que le produit de départ (9,12,13,26). Si nos intermédiaires quinoniques 31 et 23 sont aussi plus faciles à réduire que les nitroindoles de départ, la seconde vague que nous obtenons en milieu neutre ne peut provenir de leur réduction.

Il nous semble donc que notre première hypothèse soit la plus plausible. Mais il ne faut pas oublier qu'il a été prouvé que seules les formes mono et diprotonées de la phénylhydroxylamine (71) sont réductibles (46). Nous savons que le pKa de la phénylhydroxylamine protonée (71H⁺) est d'environ 2 (cela varie selon les auteurs et les milieux utilisés) (46,47). Il a aussi été prouvé que l'effet d'un substituant donneur comme un groupement amine ou hydroxyle augmente le pKa de l'hydroxylamine protonée (47). Il est donc possible que les pKa des hydroxylaminoindoles protonés 30H⁺ et 22H⁺ soient plus élevés que celui de la phénylhydroxylamine protonée (71H⁺) et que les hydroxylaminoindoles 30 et 22 soient protonés et réduits en milieux neutres. De plus, il faut noter que les molécules adsorbées sur une cathode de mercure peuvent être protonées à des pH bien supérieurs au pKa de la molécule non adsorbée (de l'ordre de 5 à 6 unités de pH) (48). Si dans les milieux neutres l'adsorption des hydroxylaminoindoles est forte, ce qui est plausible, cela peut expliquer la présence de cette deuxième vague. Bien entendu, il faudrait vérifier cette hypothèse en étudiant et en déterminant le pKa des hydroxylaminoindoles protonés 30H⁺ et 22H⁺. De plus, l'adsorption devenant négligeable à haute température (au-dessus de 70°C) (48), il suffirait d'étudier le comportement polarographique des nitroindoles 4, 5 à haute température pour vérifier l'exactitude de notre hypothèse. D'autres techniques analytiques électrochimiques pourraient aussi aider à élucider ce problème, entre autres la chronopotentiométrie. En effet, cette technique permet de mieux étudier les phénomènes d'adsorption car le temps de transition observé ne varie pas de la même façon lorsque les produits ou les réactifs sont adsorbés.

Finalement dans les milieux dont le pH est égal ou supérieur à 9,8 , nous observons des courbes polarographiques semblables à celle obtenues dans les milieux acides ($\text{pH} \leq 3,5$). C'est à dire que pour le 4 et le 5-nitroindole (4, 5) nous observons une seule vague polarographique de quatre électrons. Nous supposons que l'hydroxylamine (30, 22) formée quitte le voisinage de l'électrode et est déshydratée en solution pour formé un intermédiaire quinonique (31, 23). Dans ces milieux, le seul nucléophile présent est le méthanol, de plus comme celui-ci est le solvant, l'excès est tel que le méthanol peut piéger l'intermédiaire quinonique (31, 23) pour former un aminoindole substitué 75.

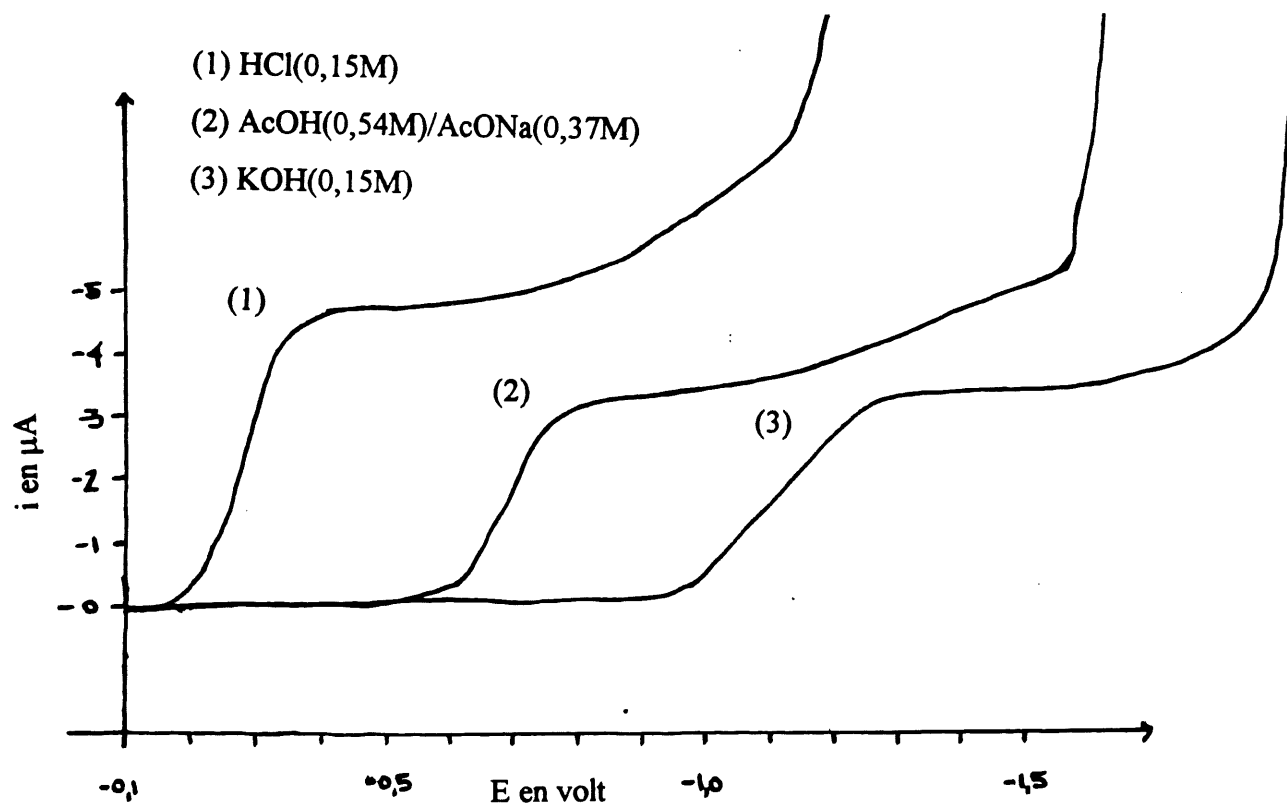


Figure 3 Polarogrammes du 5-nitroindole (5) dans les milieux HCl(0,15M)(1), AcOH(0,54M)/AcONa(0,37M)(2) et KOH(0,15M)(3). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire: carbone vitreux; électrode de référence: ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage: 2mV/s; hauteur: 38cm; $m=0,8$ mg/s; $T=25^{\circ}\text{C}$.

La figure 3 permet de comparer les courbes polarographiques obtenues dans le cas du 5-nitroindole (**5**) dans les milieux HCl, AcOH/AcONa et KOH. Dans ce dernier milieu, nous observons l'émergence d'une première vague à un électron et d'une seconde à trois électrons plutôt qu'une seule vague à 4 électrons. Nous n'observons ce phénomène que dans le cas du 5-nitroindole (**5**).

Ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'en milieu très basique la réduction du 5-nitroindole (**5**) en 5-hydroxylaminoindole (**22**) devient si lente que nous pouvons distinguer deux étapes dans cette réduction: le transfert d'un premier électron suivi de la réduction du radical anion **76** en hydroxylamine **22** (voir le schéma 21).

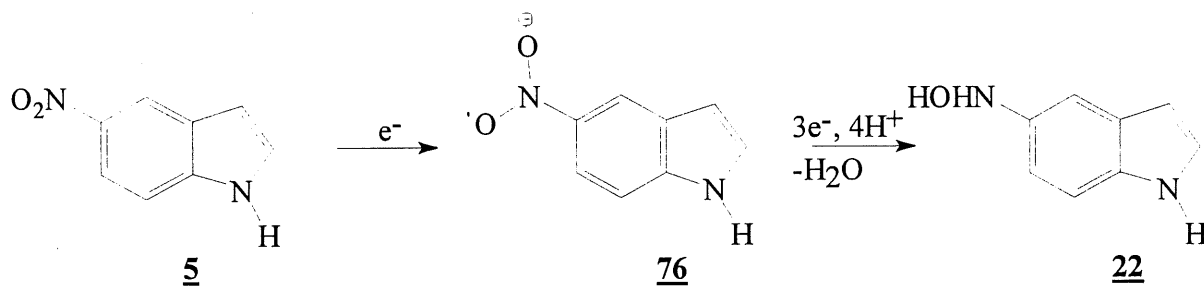


Schéma 21

Ce schéma rappelle le schéma 17 du chapitre précédent qui illustre le même type de phénomène dans le cas de la réduction en milieu très basique du *m*-nitrophénol (**59**). Les vagues polarographiques que nous observons dans le milieu KOH (0,15 M) pour le 5-nitroindole (**5**) ne sont pas encore parfaitement distinctes mais nous croyons que dans un milieu encore plus alcalin nous obtiendrions deux vagues bien définies, l'une à un électron et l'autre à trois électrons. Le même type de phénomène a été observé dans la littérature pour le nitrobenzène dans des milieux très basiques (40). Il est probable que si nous avions utilisé un

tensioactif dans le milieu KOH nous aurions pu observer deux vagues distinctes comme dans le cas du nitrobenzène (40).

2.1.3. Comportement polarographique du 6-nitroindole (6) et du 7-nitroindole (7)

Le comportement polarographique des 6 et 7-nitroindoles (6, 7) est identique à celui du 4 et du 5-nitroindole (4, 5) dans tous les milieux dont le pH est égal ou inférieur à 6,5. Comme nous le constatons en étudiant les valeurs rapportées dans le tableau 3, nous n'obtenons qu'une seule vague polarographique dans les milieux acides alors que nous en obtenons deux en milieu neutre.

Tableau 3 Potentiels de demi-vague $E_{1/2}$ en volt et courants de diffusion i_d en μA du 6-nitroindole (6) et du 7-nitroindole (7) en fonction des milieux.^a

Milieu	pH	$E_{1/2}$ en volt et (i_d en μA)	
		6-Nitroindole (6)	7-Nitroindole (7)
HCl	0,3	-0,19 (-5,45)	-0,18 (-4,75)
HBr	0,3	-0,21 (-5,00)	-0,20 (-4,85)
Pyr/HCl	3,5	-0,43 (-3,75)	-0,41 (-3,65)
Pyr/HBr	3,5	-0,45 (-4,00)	-0,42 (-3,50)
AcOH/ AcONa	6,5	1 ^e vague -0,64 (-3,45)	-0,57 (-2,95)
		2 ^e vague -1,47 (-5,00)	-1,58 (-4,75)
PAP/HCl	9,8	1 ^e vague -0,81 (-2,95)	-0,77 (-3,35)
		2 ^e vague -1,75 (-4,50)	-1,64 (-5,25)
KOH	13,5	1 ^e vague -1,04 (-3,35)	-0,95 (-3,60)
		2 ^e vague -1,74 (-5,00)	-1,75 (-5,00)

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence:ECS; électrode auxiliaire:carbone vitreux; vitesse de balayage:2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte:2s; m=0,8mg/s et T=25 ± 2°C.

Les remarques générales au sujet de la relation entre les potentiels de demi-vague, les courants de diffusion et le pH des solutions que nous avons faites dans le cas du nitrobenzène et des nitroindoles 4 et 5 sont valables pour les nitroindoles 6 et 7. Nous observons pour ces derniers, le même déplacement de la décharge du solvant en milieu neutre que pour le nitrobenzène et les nitroindoles 4 et 5. Comme nous l'avons précisé, le comportement polarographique des quatre isomères du nitroindole étudiés, les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 est identique dans les milieux acides et neutres. Donc les hypothèses et les explications de la section précédente pour ces milieux sont valables pour les 6 et 7-nitroindoles (6, 7).

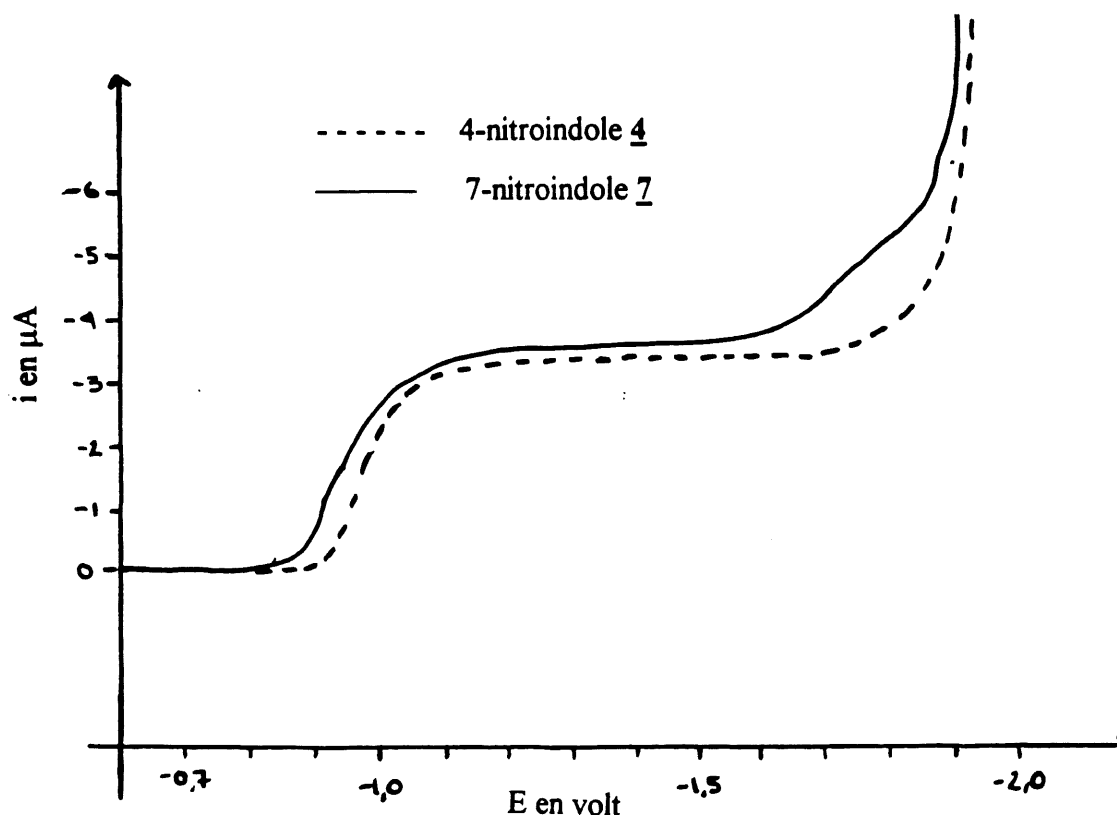


Figure 4 Polarogrammes du 4-nitroindole (4) et du 7-nitroindole (7) dans le milieu KOH(0,15M). Conditions expérimentales: électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; $\tau=2$ s; vitesse de balayage:2mV/s; hauteur:38cm; $m=0,8$ mg/s; $T=25 \pm 2^\circ C$.

Dans les milieux où le pH est égal ou supérieur à 9,8 nous obtenons deux vagues polarographiques pour les nitroindoles 6 et 7 ce qui n'était pas le cas pour le 4 et le 5-nitroindole (4, 5). Le rapport de hauteur de ces deux vagues est le même qu'en milieu neutre. C'est à dire que la hauteur de la seconde vague correspond à la moitié de la hauteur de la première vague. La différence de comportement entre les 4 et 5-nitroindoles 4, 5 et les 6 et 7-nitroindoles 6, 7 est illustrée à la figure 4.

Comme nous l'avons expliqué dans la section précédente pour les milieux neutres, il semble peu probable que cette deuxième vague soit attribuable à la réduction de l'intermédiaire quinonique 33 et 27 (9,12,13,26). Cette deuxième vague pourrait être due à la réduction des hydroxylaminoindoles 32 et 26 en aminoindoles 14 et 15 respectivement. Cette réduction serait rendue possible à des potentiels d'environ -1,7 V non pas parce que le groupement hydroxylamine serait protoné, ceci étant peu probable à des pH supérieurs à 9,8, mais parce que le groupement hydroxylamine 32 (ou 26) serait rendu plus facilement réductible par son implication dans la formation de liens hydrogènes tel qu'illustrés dans le schéma 22.

Dans le cas de l'hydroxylamine 26, la proximité du groupement hydroxylamine et de l'atome d'azote du squelette indolique permet une liaison hydrogène intramoléculaire. Ceci n'est pas possible avec l'hydroxylamine 32 mais le groupement hydroxylamine et le proton sur l'atome d'azote du noyau indolique sont suffisamment près l'un de l'autre pour être relié entre eux par une molécule d'eau. Ceci n'est pas possible dans le cas des 4 et 5-hydroxylaminoindoles (30, 22) pour lesquels une seule vague est observée en milieu basique. Une autre hypothèse que les 6 et 7-aminoindoles (14, 15) soient plus facilement adsorbés sur la cathode de mercure que les 4 et 5-aminoindoles (13, 12) à cause de la proximité des groupements amino et du NH indolique. La stabilisation des aminoindoles 14 et 15 par adsorption pourrait faciliter la réduction des hydroxylaminoindoles 32 et 26 (48). Bien entendu, comme dans le cas des milieux neutres les

explications que nous venons de présenter ne sont que des hypothèses que nous croyons les plus plausibles.

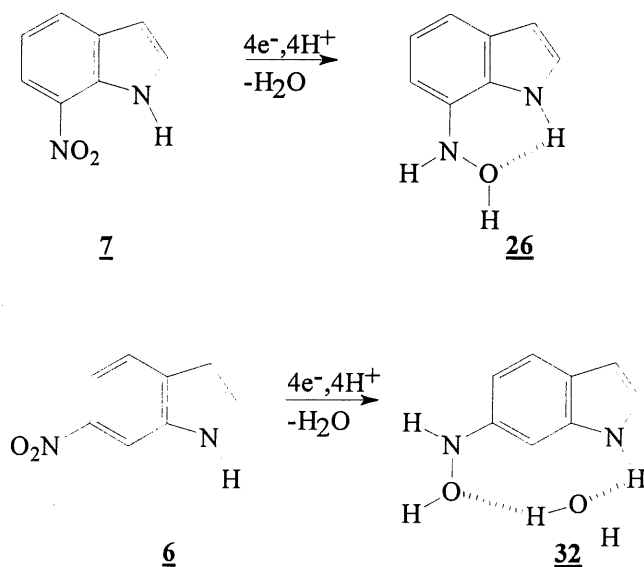


Schéma 22

2.1.4. Comparaison des caractéristiques polarographiques du nitrobenzène et des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7**

Maintenant que nous avons présenté de façon détaillée le comportement polarographique des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7**, nous allons les comparer entre eux et les comparer avec le nitrobenzène dans le but de mieux comprendre les résultats polarographiques que nous avons obtenus.

2.1.4.1. Comparaison des potentiels de demi-vague

Dans cette section, nous nous intéresserons uniquement au potentiel de demi-vague associé à la réduction du groupement nitro en une hydroxylamine. Pour ce faire, nous allons présenter

les potentiels de demi-vague associés à cette réduction pour le nitrobenzène et pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 dans un tableau récapitulatif (voir le tableau 4). Nous avons choisi un seul milieu par valeur de pH pour faire ces comparaisons.

Tableau 4 Potentiels de demi-vague $E_{1/2}$ en volt du nitrobenzène (69), 4-nitroindole (4), du 5-nitroindole (5), 6-nitroindole (6) et du 7-nitroindole (7) en fonction du pH.^a

Milieu	pH	$E_{1/2}$ en volt				
		<u>69</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
HCl	0,3	-0,28	-0,18	-0,24	-0,19	-0,18
Pyr/HCl	3,5	-0,46	-0,41	-0,50	-0,43	-0,41
AcOH/ AcONa	6,5	-0,63	-0,62	-0,70	-0,64	-0,57
PAP/HCl	9,8	-0,75	-0,79	-0,87	-0,81	-0,77
KOH	13,5	-0,92	-0,98	-1,11	-1,04	-0,95

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence:ECS; électrode auxiliaire:carbone vitreux; vitesse de balayage:2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte:2s; $m=0,8\text{mg/s}$; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

La comparaison entre les potentiels de demi-vague des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et du nitrobenzène est complexe et ne peut pas être faite de façon directe. D'abord, il est très important de noter que le système aromatique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 comporte dix électrons alors que celui du nitrobenzène n'en comporte que six. De plus, le système aromatique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 contient un atome d'azote. L'atome d'azote est un groupement donneur, il a donc un effet déstabilisant sur le groupement nitro des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 ce qui les rend plus difficile à réduire, en théorie. Mais cet atome d'azote est aussi plus électronégatif qu'un atome de carbone, il a donc sur le groupement nitro des nitroindoles 4, 5, 6 et 7, un effet attracteur inductif ce qui peut faciliter leur réduction. En tenant compte des effets contraires des trois phénomènes que nous venons de mentionner, des données

expérimentales que nous avons obtenus et des données disponibles dans la littérature pour différents composés aromatiques nitrés nous allons faire les comparaisons nécessaires pour mieux comprendre nos résultats.

Nous savons que plus un système aromatique contient d'électrons π plus l'énergie de sa LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) est faible donc plus le composé possédant ce système aromatique sera facile à réduire. Si nous choisissons de comparer les nitroindoles à des composés ayant un système aromatique à dix électrons, il faut les comparer aux nitronaphtalènes 77 et 78.

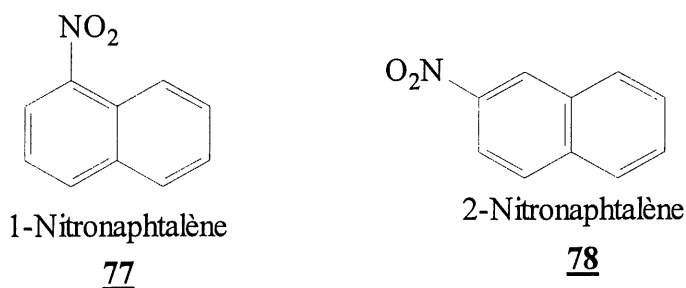


Schéma 23

En effet, les nitroindoles 4, 5, 6 et 7, et les nitronaphtalènes 77 et 78 ont un système aromatique à dix électrons. Mais dans le cas des nitroindoles, nous pouvons prédire qu'ils sont plus difficiles à réduire à cause de l'effet donneur de l'atome d'azote du squelette indolique que les nitronaphtalènes 77 et 78. En effet, en étudiant la littérature (49-50) nous trouvons des potentiels de demi-vague de l'ordre de -0,11 V en milieu acide et de l'ordre de -0,50 V en milieu neutre pour les nitronaphtalènes 77 et 78. Ce qui confirme notre prédiction puisque nous obtenons des potentiels de demi-vague d'environ -0,20 V en milieu acide et de -0,68 V en milieu neutre pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7. Pour la même raison, une étude de Runner (25) montre que les nitranilines 20 et 21 sont plus difficiles à réduire que le nitrobenzène dans un ordre de grandeur de 0 à 160 mV selon l'isomère considéré et le pH de la

solution. En effet, les nitranilines 20 et 21 et le nitrobenzène ont un système aromatique à six électrons mais dans le cas des nitranilines 20 et 21 il faut aussi tenir compte de l'effet donneur par résonance de l'atome d'azote du groupement amine qui les rend plus difficiles à réduire que le nitrobenzène.

Grâce à ces études (25,49,50), nous pouvons constater les effets des quatre électrons π supplémentaires que nous retrouvons dans les systèmes aromatiques des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et des nitronaphtalènes 77 et 78. En effet, en comparant les valeurs que nous avons obtenues pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et celle rapportés par Runner (25) pour les nitranilines 20 et 21, nous constatons que les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 sont légèrement plus faciles à réduire que les nitranilines 20 et 21 d'environ 20 mV selon les milieux. De la même façon, les nitronaphtalènes 77 et 78 sont plus faciles à réduire que le nitrobenzène d'environ 90 mV (49). Ces deux remarques sont conformes à ce que nous attendions. En effet, les composés 4, 5, 6, 7, 77 et 78 ont un système aromatique qui comporte un plus grand nombre d'électrons π que les composés 20, 21 et 69 (dix au lieu de six). Les composés 4, 5, 6, 7, 77 et 78 sont donc plus facilement réduits que les composés 20, 21 et 69 dont le système aromatique comporte moins d'électrons.

L'ensemble de ces remarques et de ces données permet de mieux comprendre les données du tableau 4. Pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7, il faut d'abord noter l'effet stabilisateur (baisse de l'énergie de la LUMO) du système aromatique à dix électrons comparé à un système aromatique à six électrons comme celui du nitrobenzène. Il faut aussi noter l'effet donneur de l'atome d'azote du squelette indolique qui est relié par résonnance au groupement nitro, ce qui les rend plus difficiles à réduire que les nitronaphtalènes 77 et 78. Et finalement, il faut noter aussi l'effet attracteur inductif de ce même atome d'azote qui peut influencer la réduction des isomères du nitroindole particulièrement le 7, parce que l'atome d'azote est plus près du groupement nitro. Bref, les résultats que nous avons obtenus et que nous avons vérifiés dans

la littérature (25,49,50) sont conformes à ce que nous pouvons prédire si nous ne tenons compte que d'un des trois aspects que nous venons d'énumérer. Ce sont les effets conjugués et contraires de ces trois phénomènes qui influencent le potentiel de réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7.

Un autre phénomène peut influencer le potentiel de réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7, c'est la protonation de l'atome d'azote du squelette indolique. En effet, si l'atome d'azote est protoné en milieu acide, il n'est plus relié par résonance au groupement nitro et n'influence donc plus sa réactivité, du moins par son effet donneur par résonnance. Mais en vérifiant dans la littérature nous avons constaté que sur toute la plage de pH que nous utilisons les nitroindoles ne sont ni protonés en milieux acides, ni déprotonés en milieux basiques (voir le schéma 24). En effet des auteurs espagnols (51,52) ont calculé et mesuré leurs pKa et leurs pKb. Les pKa sont compris entre -5,43 et -4,38 et les pKb varient de 14,55 à 18,35. Ils ont utilisé trois méthodes différentes (expérimentales et théoriques) pour obtenir ces résultats, des données d'ionisation en milieu aqueux obtenues par spectrophotométrie, le calcul des coefficients de Hammett et la méthode de l'excès d'acidité (52). Les indoles étudiés ont d'abord été dissous dans le méthanol, les solutions étaient ensuite ajustées pour ne contenir que 4% en volume de méthanol.

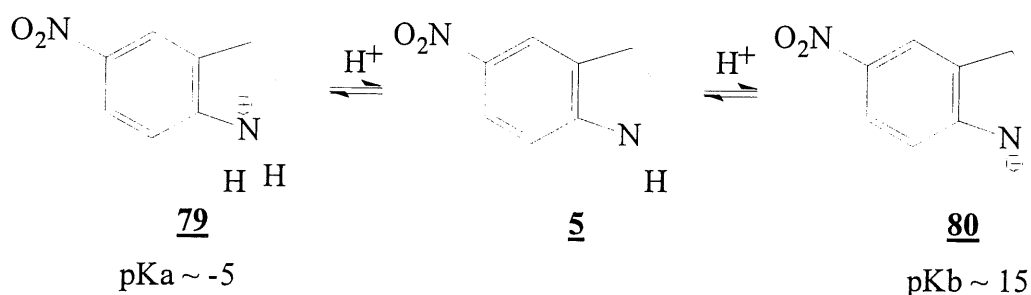


Schéma 24

Il faut aussi considérer la possibilité que le groupement nitro des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 soit protoné en milieu acide. En effet, le groupement nitro des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 est sûrement plus basique que celui du nitrobenzène parce que l'acide conjugué y est stabilisé par l'effet donneur du l'atome d'azote du cycle indolique. Cette possibilité de protonation de certains composés aromatiques nitrés fait l'objet d'une vive controverse dans la littérature.

En effet, certains auteurs défendent l'hypothèse que la protonation est la première étape, en milieu acide, de la réduction de tous les composés aromatiques nitrés. Alors que d'autres défendent avec autant de conviction l'hypothèse contraire. Nous allons donc faire une revue de l'ensemble de la littérature sur ce sujet. Nous traiterons d'abord des arguments des défenseurs de la préprotonation (5 → 81 schéma 25) pour ensuite étudier ceux qui croient que la première étape de la réduction des composés aromatiques nitrés est un transfert électronique quel que soit le milieu (5 → 76 schéma 25).

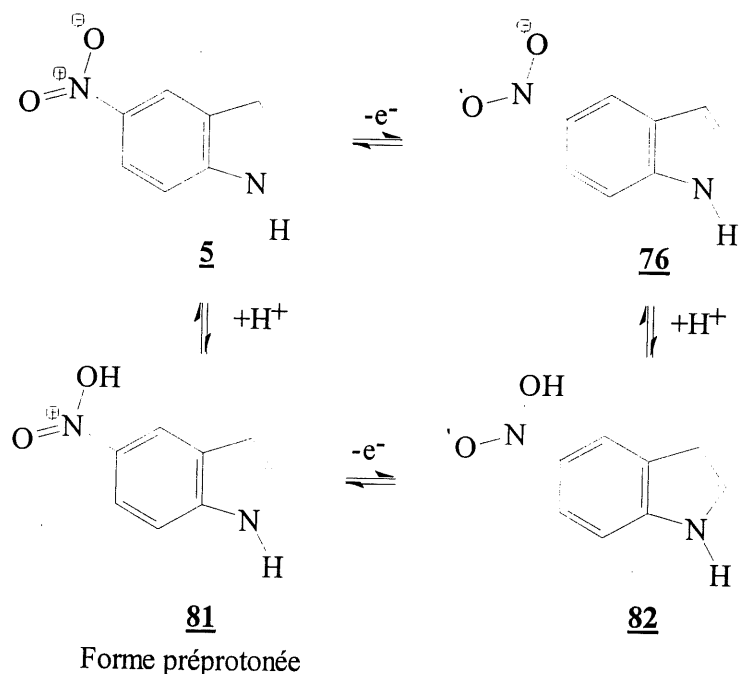


Schéma 25

Tout d'abord, il faut noter que tous les partisans de la préprotonation en milieu acide ont directement travaillé sur le nitrobenzène en milieu aqueux. D'après leurs conclusions pour le nitrobenzène, ils estiment que tous les composés aromatiques nitrés ont un comportement semblable. Certains de ceux-ci se basent sur des paramètres cinétiques pour justifier un mécanisme où le gain du premier électron est réversible et précédé par le gain d'un proton (43,44). Des auteurs italiens soutiennent que la première étape de réduction du nitrobenzène en milieu protique acide est la protonation du groupement nitro (5 → 81 schéma 25) ou l'ajout simultané d'un proton et d'un électron à ce même groupement (53). Ils en arrivent à cette conclusion parce que leurs données montrent que jusqu'à un pH égal à 11, la constante de vitesse de l'étape déterminante varie en fonction du pH. Zuman (54) soutient lui-aussi l'hypothèse de la préprotonation. Il se base sur le travail fait par Heyrovsky (55-57) et d'autres auteurs, et sur ses propres données sur une large plage de pH pour soutenir cette hypothèse. Son principal argument est la variation du potentiel de demi-vague en fonction du pH (voir figure 5).

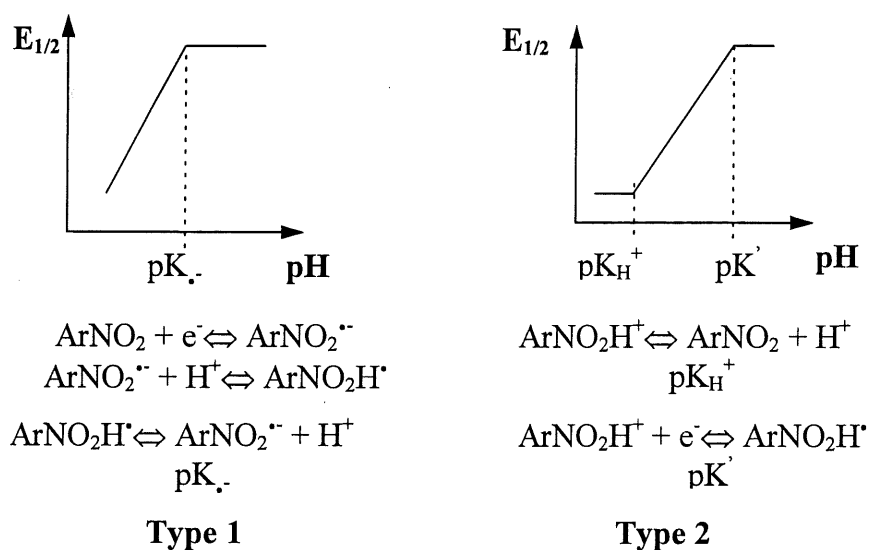


Figure 5 Schéma des différentes variations du potentiel de demi-vague en fonction du pH d'après les travaux de Zuman (54).

En effet, il définit deux types de relations possibles entre les potentiels de demi-vague et le pH qui correspondent à deux mécanismes de réduction. Le premier type représenté à la figure 5 est le cas où le transfert électronique précède tout transfert de proton. Le symbole $K_{..}$ est la constante d'équilibre pour la dissociation d'un proton du radical $\text{ArNO}_2\text{H}^\bullet$. Le second type représenté à la figure 5 représente, selon Zuman (54), le comportement d'une réduction où une préprotonation a lieu. Le symbole K_{H^+} est la constante d'équilibre pour la dissociation d'un proton du nitroaryle préprotoné. Le symbole K' correspond au symbole $K_{..}$ mais dans le cas d'une préprotonation.

Il soutient que lorsque la plage de pH étudiée est assez grande, les données obtenues présentent un comportement de type 2 tel que présenté à la figure 5 ce qui prouve, selon lui, la préprotonation du groupement nitro. Il considère donc que les deux premières étapes de la réduction sont d'abord l'ajout d'un proton au groupement nitro et ensuite le transfert d'un électron (H^+ , e^-). Il faut terminer en disant que Zuman (54) soutient que Stradins (58), qui défend l'hypothèse du type 1, a tort et que ses conclusions ne sont pas valables parce qu'il n'a pas étudié une plage de pH assez grande.

Parmi les auteurs qui soutiennent l'hypothèse contraire, c'est à dire que la première étape de la réduction des composés aromatiques nitrés est un transfert électronique, comme noté plus haut, il faut citer Stradins (58). Celui-ci a étudié le comportement du nitrobenzène en milieu aqueux. Ses résultats démontrent une relation entre le potentiel de demi-vague et le pH du type 1 (voir figure 5), ce qui prouve la préséance du transfert électronique sur la protonation. Des travaux récents faits par Laviron viennent appuyer cette hypothèse (59,60,61). Il a étudié la réduction de la 4-nitropyridine **83**, de la 4-nitro-N-oxidepyridine **84** et de la *p*-nitrobenzophénone **85** de façon très détaillée et sur une plage de pH s'étendant de H_0 égal à -6 à pH égal à 10.

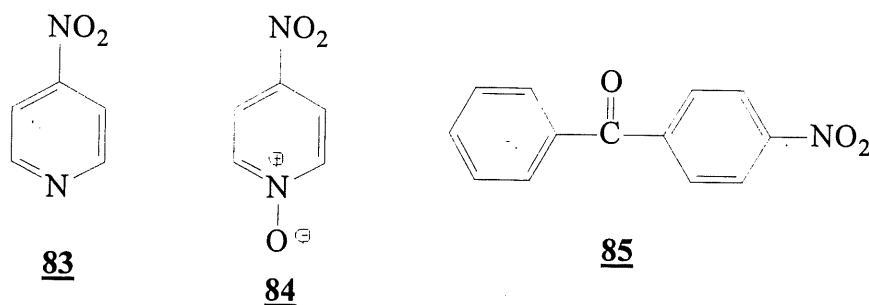


Schéma 26

Il utilise la polarographie et la voltammétrie cyclique pour déterminer le schéma bicubique associé aux réductions des produits **83**, **84** et **85** mentionnés plus haut. Il détermine ainsi la constante de vitesse de chaque transfert électronique et le pK_a de chaque protonation. À la suite de ces études, il a conclu que l'étape lente de la réduction est le transfert du second électron ou la déshydratation de la dihydroxylamine. De plus, l'ordre des étapes de réduction est e^- , H^+ , e^- , H^+ . Laviron (59,60,61) affirme que ses conclusions sont valables pour la réduction de tous les composés aromatiques nitrés.

Pour déterminer s'il y a préprotonation ou non dans le cas des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7**, une étude des nitranilines **20**, **43**, **21** dans les mêmes milieux serait sûrement utile car leur structure est semblable à celle des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7** comme mentionnés plus haut.

En comparant simplement les potentiels de demi-vague, pour la première vague de réduction, des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7** entre eux, nous remarquons que le 5-nitroindole (**5**) est systématiquement plus difficile à réduire que les trois autres nitroindoles **4**, **6** et **7**. La différence des potentiels de demi-vague entre le 5-nitroindole (**5**) et les trois autres isomères **4**, **6** et **7** est d'environ de 50 à 80mV. La différence entre les potentiels de demi-vague de chacun des 4,6 et 7-nitroindoles (**4**, **6**, **7**) est beaucoup plus faible et la facilité de réduction croît dans l'ordre **6**, **4** et **7**. Cet ordre de la facilité de réduction des différents nitroindoles peut être

expliqué. Le groupement nitro des quatre nitroindoles subit l'effet donneur par résonance de l'atome d'azote du squelette indolique. Cet effet donneur est légèrement contré par l'attraction inductive exercée par ce même atome d'azote dans le cas du 7-nitroindole (7). L'attraction par effet inducteur diminue rapidement avec l'augmentation de la distance qui sépare les atomes ou les groupements et est nul sur une distance de cinq ou six liens chimiques. Donc l'effet inductif de l'azote se fait uniquement sentir pour le 7-nitroindole (7) ce qui le rend plus facilement réductible.

On remarque le même phénomène dans les cas des nitranilines (25,27). En effet la *m*-nitraniline (43) est nettement plus facile à réduire que les deux autres isomères puisqu'elle ne subit pas l'effet donneur par résonance du groupement amine (25,27). Les deux autres isomères subissent cet effet donneur, ils sont donc plus difficiles à réduire que l'isomère méta. Mais l'isomère ortho 21 reste plus facile à réduire que l'isomère para 20 à cause de l'effet inductif de l'azote du groupement amine. En effet, il n'y a que trois liaisons entre le groupement nitro et l'amine pour l'isomère en ortho, alors qu'il y en a cinq entre les mêmes groupements pour l'isomère en para (voir le schéma 27).

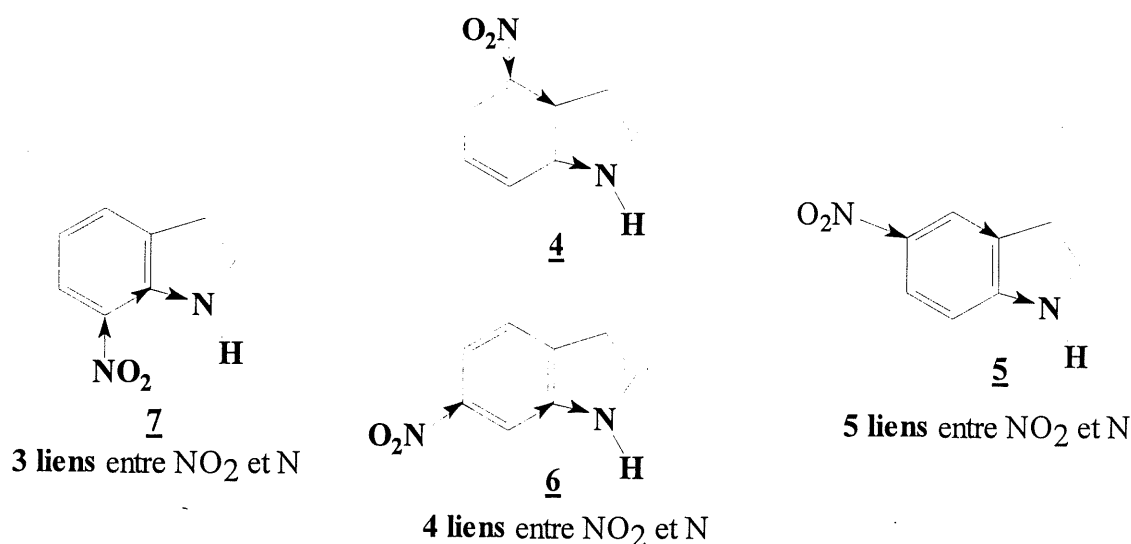


Schéma 27

2.1.4.2. Comparaison des courants de diffusion

Un peu comme nous l'avons fait pour les potentiels de demi-vague, nous allons maintenant comparer les courants de diffusion. Nous nous intéresserons dans cette section uniquement au courant de diffusion associé à la réduction du groupement nitro en une hydroxylamine. Pour ce faire, nous allons comparer les courants de diffusion associés à cette réduction dans le cas du nitrobenzène et des nitroindoles 4, 5, 6 et 7. Nous avons choisi un seul milieu par valeur de pH pour faire ces comparaisons.

Tableau 5 Courants de diffusion i_d en μA^b du nitrobenzène (69), 4-nitroindole (4), du 5-nitroindole (5), 6-nitroindole (6) et du 7-nitroindole (7) en fonction du pH^a

Milieu	pH	i_d en μA				
		<u>69</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
HCl	0,3	-4,70	-4,45	-3,80	-5,45	-4,75
Pyr/HCl	3,5	-4,15	-3,65	-3,40	-3,75	-3,65
AcOH/ AcONa	6,5	-4,15	-3,20	-3,20	-3,45	-2,95
PAP/HCl	9,8	-3,65	-2,80	-2,80	-2,95	-3,35
KOH	13,5	-4,25	-3,20	-3,15	-3,35	-3,60

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence:ECS; électrode auxiliaire:carbone vitreux; vitesse de balayage:2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte:2s; $m=0,8$ mg/s; $T=25 \pm 2^\circ C$.

b) Le signe négatif des valeurs de courant de diffusion indique que ce courant correspond à une réduction.

Comme on peut le constater en examinant le tableau 5 et comme nous l'avons noté dans les sections précédentes, tous les composés nitrés présentent le même comportement. La seule différence est que la valeur des courants de diffusion obtenus dans le cas du 5-nitroindole (5) est sensiblement plus faible que celle obtenue pour les trois autres isomères 4, 6 et 7. Les

courants de diffusion diminuent lorsque le pH des solutions augmente. Ce phénomène a déjà été observé dans la littérature pour les nitranilines 20, 43 et 21 (24,25,26).

Si nous comparons le comportement des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et celui du nitrobenzène au point de vue de la hauteur de la première vague, nous constatons que les courants de diffusion en milieu acide sont du même ordre de grandeur pour tous les produits étudiés. Cette observation confirme le fait que nous avons une vague à quatre électrons dans les milieux acides pour la réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7. Dans les milieux neutres et basiques par contre, bien que le courant de diffusion associé à tous les composés étudiés diminue, le courant de diffusion associé aux différents nitroindoles est toujours plus faible que celui associé nitrobenzène. Cela peut être dû à l'adsorption des différents produits formés durant la réduction. Des différences entre les coefficients de diffusion du nitrobenzène et des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 dans ces milieux peuvent aussi en partie expliquer ce phénomène. Pour vérifier formellement cette dernière hypothèse, il faudrait mesurer de façon précise les coefficients de diffusion des produits étudiés dans les différents milieux utilisés. Ce n'est pas nécessairement une tâche facile. Une équation mathématique définit le courant de diffusion par rapport à une série de paramètres importants en polarographie, c'est l'équation d'Ilkovic représentée ci-dessous [1].

Or, généralement nous utilisons cette équation pour déterminer le nombre d'électrons impliqués (n). La valeur de chacun des paramètres i_d , C_o , m et t qui représentent respectivement le courant de diffusion (i_d), la concentration de produit à analyser (C_o), le débit massique de la colonne de mercure (m) et le temps de vie de la goutte (t) est déterminée expérimentalement. Mais le paramètre D_o qui est le coefficient de diffusion du composé étudié est souvent difficilement mesurable.

$$i_d = 708nD_o^{1/2}C_o^*m^{2/3}t^{1/6} \quad [1]$$

Certaines techniques permettent de faire des mesures précises du coefficient de diffusion, notamment la méthode de McBain et Dawson. Mais, il a été rapporté dans la littérature que lorsque les valeurs mesurées par ce type de technique sont utilisées dans l'équation d'Ilkovic pour déterminer le nombre d'électrons impliqués (calcul de n à partir des D), les résultats ne sont pas concluants (n calculé toujours bien plus grand que 6)(42). Une autre façon de procéder est de déterminer n par coulométrie. Il faut ensuite, utiliser les résultats obtenus pour calculer D . Mais, en milieu basique, les études sur le nitrobenzène en milieu hydroalcoolique montrent que les microcoulométries donnent des résultats nettement supérieurs à six électrons (42). Lors d'études préliminaires sur le 6-nitroindole (6), nos microcoulométries en milieu basique nous ont donné des résultats similaires. Bref, le problème de la détermination des coefficients de diffusion du nitrobenzène et des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 ne pourra être réglé que si nous sommes capables de choisir parmi la multitude des méthodes permettant de déterminer le coefficient de diffusion, une méthode dont les résultats seront compatibles avec l'équation d'Ilkovic [1]. Mais nous pouvons supposer que l'ordre de grandeur des différents coefficients de diffusion est le même dans tous les cas. En bref, la détermination précise des coefficients de diffusion des nitroindoles pourrait nous permettre de mieux comprendre un des aspects qui influence la hauteur des vagues polarographiques que nous observons.

2.1.4.3. Les potentiels de demi-vague en fonction du pH

La dernière comparaison que nous aimerions faire sur le comportement polarographiques des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et du nitrobenzène est la relation entre les potentiels de demi-vague et le pH. Cette relation donne plusieurs informations. Lorsque la réaction électrochimique est réversible, cette relation ne dépend que du nombre de protons et d'électrons échangés et permet de trouver le pK_a du produit de la réaction électrochimique. Lorsque la réaction électrochimique est irréversible, cette relation dépend alors du nombre d'électrons et de

protons échangés mais aussi du coefficient de transfert de charge α . La dépendance de $E_{1/2}$ en fonction du pH permet d'obtenir de précieuses données sur le mécanisme de la réaction à l'électrode (62). Nous avons étudié la relation entre $E_{1/2}$ et le pH seulement pour la première vague polarographique, celle qui correspond à la réduction du groupement nitro en hydroxylamine. Dans un premier temps, nous avons appliqué le critère de Tomes pour déterminer si les vagues étaient réversibles ou irréversibles. Le critère de Tomes consiste à faire la différence entre $E_{3/4}$ et $E_{1/4}$, ces potentiels étant calculés de la même façon que $E_{1/2}$ (63) (voir le tableau 6).

Tableau 6 Critère de réversibilité de Tomes pour le nitrobenzène (69) et les 4,5,6 et 7-nitroindoles (4, 5, 6, 7) dans les milieux hydroalcooliques.^a

Milieu	pH	$E_{3/4}-E_{1/4}$ mV				
		69	4	5	6	7
HCl	0,3	16,25	11,25	12,50	11,25	13,25
Pyr/HCl	3,5	13,25	16,25	15	18,25	16,25
AcOH/ AcONa	6,5	15	20	17,50	18,25	15
PAP/HCl	9,8	12,50	13,25	12,50	12,50	13,25
KOH	13,5	17,50	15	62,5 ^{b)}	32,50	22,50

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence:ECS; électrode auxiliaire:carbone vitreux; vitesse de balayage:2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte:2s; $m=0,8$ mg/s; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

b) Voir le texte ci-dessus

Pour une vague réversible, $E_{3/4}-E_{1/4}$ est égal à 56,4 mV divisé par n , n étant le nombre d'électrons impliqués dans la réaction. Donc nous devrions obtenir $E_{3/4}-E_{1/4}$ égal à 14,1 mV pour les premières vagues du nitrobenzène et des nitroindoles 4, 5, 6 et 7. Des valeurs de $E_{3/4}-E_{1/4}$ inférieures à la valeur d'une vague réversible indiquent l'importance des phénomènes

d'adsorption à l'électrode lors de la réduction électrochimique. Pour le nitrobenzène les valeurs rapportées dans la littérature (42,43,44) démontrent des vagues nettement irréversibles. Nous observons plutôt, autant pour le nitrobenzène que pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 des valeurs qui indiquent des phénomènes d'adsorption ou des vagues légèrement irréversibles. Le seul milieu où les vagues sont très nettement irréversibles est le milieu KOH. La valeur de $E_{3/4}-E_{1/4}$ pour le 5-nitroindole 5 dans le milieu KOH est particulièrement élevée parce que, comme nous l'avons mentionné auparavant, nous observons l'émergence de deux vagues au lieu d'en avoir une seule dans ce milieu. Cela explique la valeur particulièrement élevée de $E_{3/4}-E_{1/4}$.

Avant de décrire les droites qui représentent la relation entre les potentiels de demi-vague et le pH des solutions, il est important de noter que nous n'avons que cinq points expérimentaux. Il faudrait étudier une plage de pH plus vaste, couverte par plus de points expérimentaux pour pouvoir tirer des conclusions.

La relation entre $E_{1/2}$ et le pH pour le nitrobenzène a été largement décrite dans la littérature (47,53,64). Nous obtenons comme les auteurs cités, une relation linéaire pour les pH variant de 0,3 à 6,5 avec une pente d'environ 60 mV. Nous pouvons dire que pour le nitrobenzène nous obtenons deux segments de droite de pente distinctes. Le premier a une pente de 56,4 mV et est situé entre les pH 0,3 et 6,5, le second a une pente de 41,7 et est situé entre les pH 6,5 et 13,5.

Dans la littérature il est rapporté que, pour le nitrobenzène, la relation entre les potentiels de demi-vague et le pH est représentée par une droite présentant deux points d'inflexion. Le premier se trouve à un pH égal à zéro. Le second se retrouve à un pH environ égal à 10 (47,51,62). Le second segment situé entre les pH 0 et 10, est caractérisé par une pente d'environ 60 mV par unité de pH (47,53,64). Le dernier segment situé dans la région où les

pH sont supérieurs à 10 est caractérisé par une pente d'environ 40 mV par unité de pH (53). Sur la plage de pH que nous avons étudié, nous obtenons un point d'inflexion à 6,5. C'est le seul cas où le point d'inflexion nous semble clair. Mais il serait important de confirmer cette observation par une étude qui comporterait plus de points expérimentaux. Pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 (voir le tableau 7) il n'est pas possible d'établir avec certitude de point d'inflexion. Pour chaque isomère étudié, il est possible par régression linéaire de justifier différents points d'inflexion dépendant du point de vue que nous souhaitons défendre. C'est pourquoi nous avons choisi de calculer la pente sur l'ensemble des points expérimentaux. Comme dans le cas du nitrobenzène, il faudrait une étude plus approfondie avec plus de points expérimentaux pour établir les pentes associées à la relation entre les potentiels de demi-vague et le pH pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7.

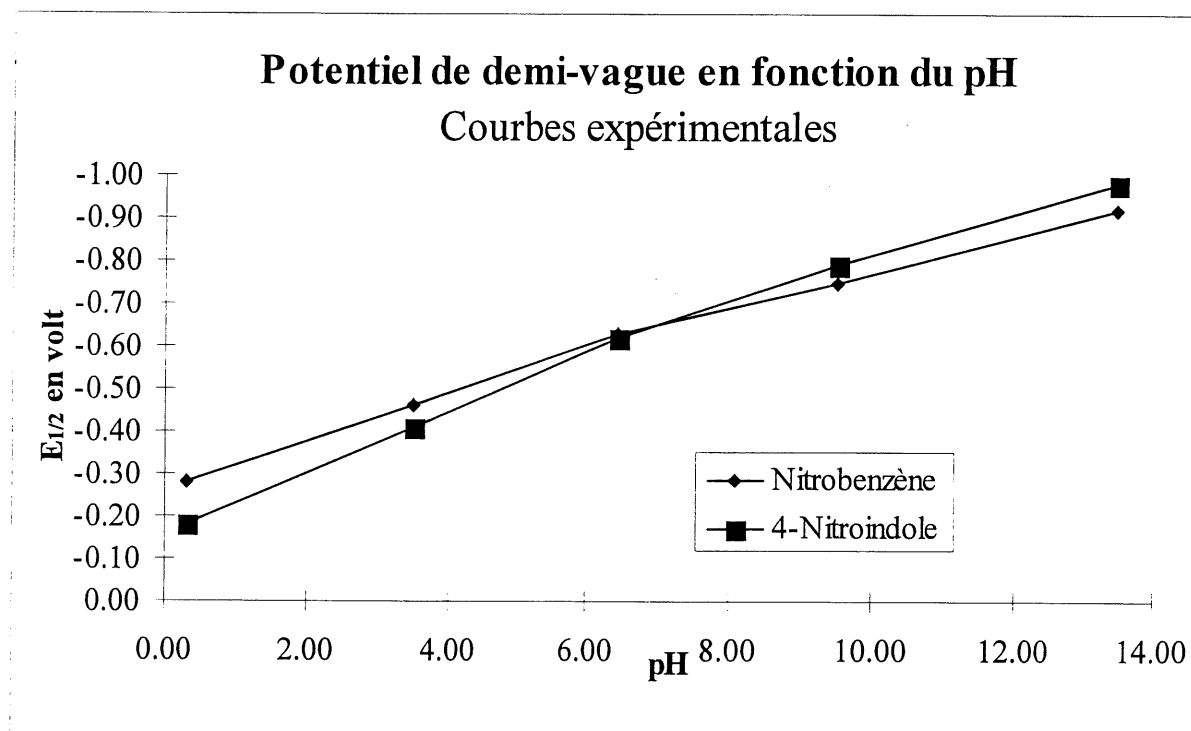


Figure 6 Graphique des potentiels de demi-vague en fonction du pH pour le 4-nitroindole (4) et le nitrobenzène.

Les pentes des droites correspondants à l'ensemble des points expérimentaux pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 varient de 58,0 pour le nitroindole 7 à 64,4 pour le nitroindole 5. Ces pentes ont été calculés à partir du calcul de la régression de chacune de ces droites ou de ces segments de droites. Les coefficients de corrélation de ces régressions linéaires sont toujours supérieurs à 0,99.

Tableau 7 Valeurs des pentes de la relation entre les potentiels de demi-vague et le pH pour le nitrobenzène (69) et les 4,5,6 et 7-nitroindoles (4, 5, 6, 7) dans les milieux hydroalcooliques.^a

	Valeurs des pentes des relations entre les $E_{1/2}$ et le pH en mV/pH				
	<u>69</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
0,3<pH<6,5	56,4				
6,5<pH<13,5	41,5				
0,3<pH<13,5		60,8	64,4	63,3	58,0

a) Conditions expérimentales: Électrolytes-soutiens tel que précisé dans la partie expérimentale; électrode de référence:ECS; électrode auxiliaire:carbone vitreux; vitesse de balayage:2mV/s; concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; temps de vie de la goutte:2s; $m=0,8$ mg/s; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Heyrovsky a publié en 1972, une étude sur la relation entre le potentiel de demi-vague et le pH (62). Dans ce travail, il présente différents types de courbe reliant $E_{1/2}$ au pH. Pour chaque type de courbe, il énumère les différents mécanismes de réduction possibles si la vague représente un ajout de deux électrons et de deux protons. L'extrapolation pour les cas où quatre protons et quatre électrons sont en jeu est, selon lui, directe. D'après son étude et nos courbes représentant la relation entre les $E_{1/2}$ et le pH, la première étape des mécanismes de réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et du nitrobenzène est une protonation suivie d'un transfert électronique. Mais compte tenu des résultats que nous avons présentés dans les sections précédentes et de la controverse au sujet de la première étape de la réduction des

composés aromatiques nitrés, cette affirmation reste à vérifier. Dans la courte conclusion sur les résultats polarographiques qui va suivre nous allons rappeler les suggestions que nous avons faites dans le but de vérifier nos hypothèses et de mieux comprendre la réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 en milieux hydroalcooliques.

2.2. Conclusion sur les résultats polarographiques

La polarographie classique nous permet de faire une première vérification du comportement électrochimique des nitroindoles. De plus, les conclusions auxquelles nous arrivons sont compatibles avec le mécanisme de réduction que nous avons proposé au schéma 20. Comme dans le cas de n'importe quel autre composé aromatique nitré, dans les milieux hydroalcooliques nous obtenons la vague correspondant à la réduction du groupement nitro en hydroxylamine. C'est la réactivité des hydroxylaminoindoles 30, 22, 32 et 26 qui fait la complexité mais aussi l'intérêt de cette étude. Pour vérifier nos hypothèses d'une façon formelle et pour compléter cette étude, il faudrait probablement étudier le comportement polarographiques des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 à haute température pour réduire les effets de l'adsorption des produits sur la cathode. Finalement, il est fort probable que l'étude des nitranilines 20 et 21 dans les mêmes milieux nous aiderait à mieux comprendre le comportement électrochimique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7.

3. Comportement voltammétrique des nitroindoles

La voltammétrie cyclique est une technique analytique électrochimique utilisée depuis une trentaine d'années. Son principal intérêt vient du fait qu'elle est cyclique. Par exemple dans un premier temps il est possible de réduire un groupement pour le transformer en un groupement qui sera oxydé au balayage retour. De cette façon, il devient beaucoup plus facile d'identifier les transformations qui sont associées à chaque pic. En effet, la plage de potentiel

étudié peut être différente pour le balayage aller et le balayage retour. Il est possible d'effectuer plusieurs cycles. Comme l'électrode est fixe, tous les matériaux d'électrodes sont utilisables. Il est possible de faire un arrêt à un potentiel donné durant un temps bien défini pour permettre à une réaction chimique ou électrochimique plus lente de se produire. Avec les progrès technologiques, il est maintenant facile d'utiliser cette technique avec un support informatique ce qui permet d'atteindre de très grandes vitesses de balayage. Tout cela rend les possibilités presque infinies. Cette technique a souvent été utilisée en parallèle à la polarographie, par exemple dans des études sur les nitranilines 21, 43 et 20, les nitrophénols 51, 59 et 68 et le nitrobenzène (21,22,26,36,60,61,65). En plus de nous aider à mieux comprendre la réduction des nitroindoles, l'utilisation en parallèle de deux techniques analytiques nous permet de confirmer la reproductibilité et l'exactitude de nos résultats.

3.1. Présentation et analyses des résultats voltammétriques

De la même façon que nous l'avons fait pour présenter les résultats polarographiques, nous présenterons les résultats voltammétriques en trois parties. Nous allons d'abord décrire l'allure générale des voltamogrammes. Ensuite, nous allons ensuite traiter de l'effet des différentes vitesses de balayage utilisées et nous allons terminer par les comparaisons et les conclusions que nous pouvons tirer de l'analyse des potentiels et des courants de pic. Tout au long de cette fin de chapitre, le nitrobenzène nous servira toujours de composé témoin.

3.1.1. Allure générale des voltamogrammes

Nous allons ici décrire l'allure des voltamogrammes que nous obtenons à une vitesse de balayage de 100 mV/s. L'effet de différentes vitesses de balayage sera décrit plus loin. Il faut noter dès maintenant qu'il n'y a presque aucune différence entre l'allure générale des voltamogrammes obtenus pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 et celle de ceux obtenus pour le

nitrobenzène. Et cela contrairement à ce que nous avons observé dans le cas de l'étude polarographique.

Nous observons deux types de comportements voltammétriques différents. Le premier type de comportement est observé en milieu acide (pH inférieur ou égal à 3,5). Dans ces milieux, nous n'obtenons qu'un pic cathodique P_{C1} (voir figure 7) quel que soit le produit 4, 5, 6, 7 ou 69. Il faut distinguer deux situations, celle des milieux dont le pH est égal à 0,3 et celle des milieux dont le pH est égal à 3,5. Dans les milieux dont le pH est égal à 0,3, ce pic correspond à la réduction à six électrons du groupement nitro en groupement amino. Ce comportement voltammétrique est le même que celui rapporté dans la littérature pour le nitrobenzène (53,54,64,66). Il faut noter que dans le cas du milieu HBr, l'oxydation du mercure se produit à des potentiels suffisamment négatifs pour masquer complètement le pic de réduction des nitroindoles 4, 6 et 7. C'est pourquoi aucune donnée n'est rapportée dans le tableau 8 pour ces derniers dans ce milieu.

Dans les milieux dont le pH est égal à 3,5, nous n'obtenons encore qu'un pic, mais dans ces milieux, il correspond à la réduction à quatre électrons du groupement nitro en hydroxylamine pour tous les produits étudiés (4, 5, 6, 7 et 69). Ce comportement voltammétrique correspond à celui rapporté dans la littérature pour le nitrobenzène (66) dans des milieux semblables. L'hydroxylamine est oxydable en nitroso au balayage retour mais l'oxydation du mercure réduit la plage de potentiel accessible et ne permet pas d'observer le pic anodique qui correspond à cette oxydation. De plus, en milieu acide ($pH \leq 3,5$), dans le cas du nitrobenzène, nous n'obtenons pas de second pic cathodique correspondant à la réduction de l'hydroxylamine protonée, ce qui est conforme à la littérature (66). Nous croyons que cela est dû au fait que la vitesse de balayage est trop rapide pour que la réduction de la phénylhydroxylamine protonée (71H⁺) soit observable en voltammétrie cyclique.

Tableau 8 Potentiels de pics E_{PC1} , E_{PA} et E_{PC2} en volt et (courants de pic I_{PC1} , I_{PA} et I_{PC2} en μA) du nitrobenzène (**69**) et des 4,5,6 et 7-nitroindoles (**4**, **5**, **6**, **7**) en fonction des milieux.^a

Milieu	pH		E_p en volt et (I_p en μA)				
			69	4	5	6	7
HCl	0,3	E_{PC1}	-0,43 (-6,38)	-0,27 (-8,79)	-0,35 (-9,89)	-0,25 (-8,46)	-0,26 (-7,37)
HBr	0,3	E_{PC1}	-0,34 (-7,05)	-----	-0,31 (-4,62)	-----	-----
Pyr/HCl	3,5	E_{PC1}	-0,53 (-6,15)	-0,48 (-6,65)	-0,46 (-6,18)	-0,53 (-5,27)	-0,46 (-5,12)
Pyr/HBr	3,5	E_{PC1}	-0,53 (-7,06)	-0,48 (-5,94)	-0,60 (-6,35)	-0,53 (-6,89)	-0,51 (-6,64)
AcOH/ AcONa	6,5	E_{PC1}	-0,68 (-5,23)	-0,71 (-5,38)	-0,74 (-4,73)	-0,69 (-4,96)	-0,65 (-5,85)
		E_{PA}	-0,04 (1,13)	-0,16 (1,65)	-0,13 (1,37)	-0,37 (1,08)	-0,13 (1,64)
		E_{PC2}	-0,09 (-0,73)	-0,19 (-1,00)	-0,18 (-0,89)	-0,41 (-0,73)	-0,17 (-0,96)
PAP/HCl	9,8	E_{PC1}	-0,83 (-7,74)	-0,84 (-7,13)	-0,91 (-5,52)	-0,89 (-8,06)	-0,83 (-6,12)
		E_{PA}	-0,27 (1,43)	-0,33 (1,85)	-0,36 (1,20)	-0,37 (1,56)	-0,32 (1,17)
		E_{PC2}	-0,32 (-1,08)	-0,37 (-1,42)	-0,39 (-0,87)	-0,41 (-0,89)	-0,36 (-0,93)
KOH	13,5	E_{PC1a}			-1,06 (-2,70)		
		E_{PC1b}	-1,03 (-5,21)	-1,1 (-5,17)	-1,28 (-5,07)	-1,18 (-4,62)	-1,05 (-4,81)
		E_{PA}	-0,47 (1,26)	-0,54 (0,49)	-0,58 (0,41)	-0,56 (0,74)	-0,56 (1,15)
		E_{PC2}	-0,51 (-0,76)	-0,57 (-0,15)	-0,61 (-0,17)	-0,59 (-0,28)	-0,59 (-0,61)

a) Conditions expérimentales: électrode de travail: goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire: carbone vitreux; électrode de référence: ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage: 100 mV/s; $T = 25 \pm 2^\circ C$.

Nos essais à des vitesses inférieures ne permettent pas de distinguer de second pic mais cela est probablement dû au effet qu'à basse vitesse la résolution est si faible que même le premier pic de réduction P_{C1} est difficilement observable.

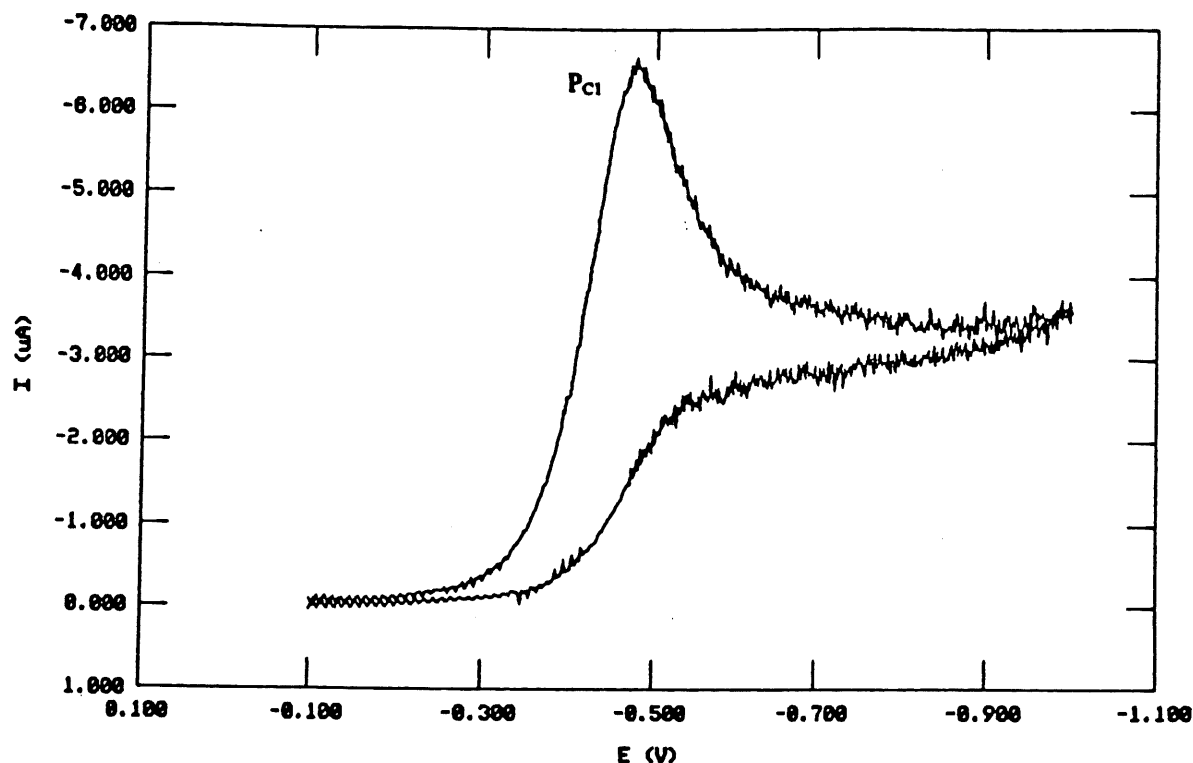


Figure 7 Voltammogramme du 4-nitroindole (**4**) dans le milieu Pyr(0,30M)/HCl(0,15M). Conditions expérimentales: électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage: 100mV/s; $T = 25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Le second type de comportement voltammétrique que nous obtenons est illustré à la figure 8. Tous les produits étudiés présentent ce type de voltammogramme dans les milieux dont le pH est supérieur à 3,5. Le pic P_{C1} est irréversible et correspond toujours à la réduction à quatre électrons du groupement nitro en groupement hydroxylamine. Au balayage retour, nous

observons un pic anodique réversible P_A qui correspond à l'oxydation en groupement nitroso, de l'hydroxylamine formée lors du premier balayage aux potentiels de pic de -0,6 à -1,1 V selon les milieux.. Lors du second balayage cathodique, nous observons le pic cathodique réversible P_{C2} correspondant à la réduction à deux électrons du groupement nitroso en hydroxylamine.

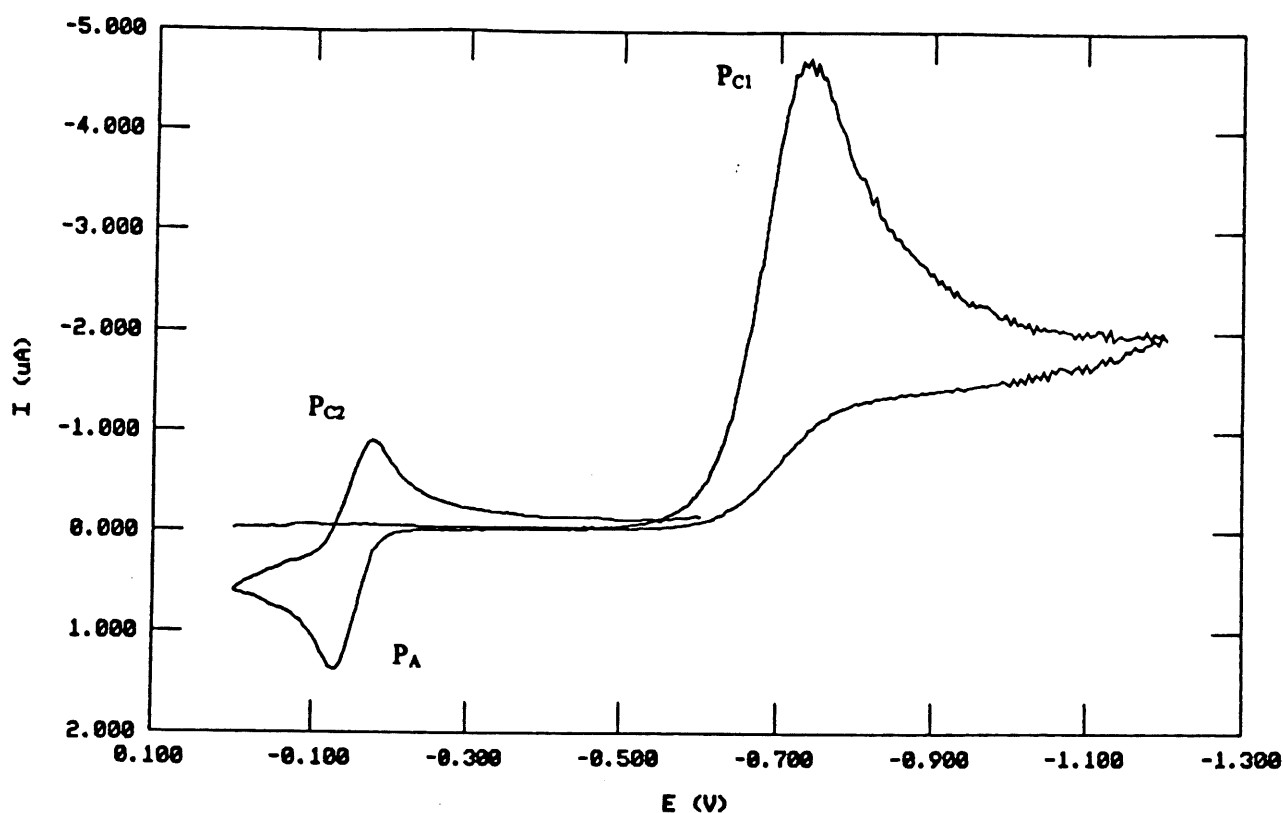


Figure 8 Voltamogramme du 5-nitroindole (5) en milieu AcOH(0,54M)/AcONa(0,37M). Conditions expérimentales: électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100mV/s; $T=25 \pm 2^\circ C$.

Comme pour le nitrobenzène en milieu acide, nous n'observons pas de second pic cathodique en milieu neutre pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 lors du premier balayage. Même si nous poursuivons le balayage jusqu'à la limite imposée par la décharge du solvant, nous n'observons jamais de pic pouvant correspondre aux secondes vagues observées en polarographie. Cela est probablement dû au fait que la vitesse de balayage en voltammétrie cyclique est beaucoup plus grande que celle utilisée en polarographie. Par conséquent, nous ne pouvons pas observer les pics reliés à la réaction qui crée la seconde vague polarographique parce que celle-ci est trop lente et n'a pas le temps de se produire à l'échelle de temps de la voltammétrie cyclique.

Il faut aussi noter qu'en milieu très basique (KOH) le pic cathodique P_{C1} observé pour les différents nitroindoles 4, 6 et 7 présente un épaulement à environ la moitié de sa hauteur. Cet épaulement est plus marqué dans le cas du 6-nitroindole (6) que dans le cas du 4 et du 7-nitroindole (4, 7). Pour le 5-nitroindole (5), nous observons deux pics cathodiques P_{C1a} et P_{C1b} d'égale hauteur, le premier P_{C1a} ayant un épaulement à mi-hauteur.

Il a été rapporté dans la littérature qu'en milieu aqueux très basique (26,53,67) ou en milieu aprotique (68), le pic cathodique correspondant à la réduction à quatre électrons du nitrobenzène en phénylhydroxylamine (71) se scinde en deux pics distincts. Le premier pic est réversible et correspond à la réduction à un électron du groupement nitro en un radical anion (comme nous l'avons représenté pour le *m*-nitrophénol (59) sur le schéma 17 et pour le 5-nitroindole (5) sur le schéma 21). Le second est irréversible et correspond à la réduction à trois électrons du radical anion en phénylhydroxylamine (71). Nous n'obtenons pas cette scission du pic cathodique P_{C1} pour le nitrobenzène et les 4,6 et 7-nitroindoles (4, 6, 7).

Mais comme nous observons partiellement ce phénomène dans le cas du 5-nitroindole (5), nous avons décidé d'étudier plus en détail le comportement voltamétrique du 5-nitroindole

(5) en milieu KOH. En reprenant un voltamogramme avec une concentration en substrat plus élevée ($2,5 \cdot 10^{-3}$ M au lieu de $2,5 \cdot 10^{-4}$ M) nous avons obtenu le voltamogramme présenté à la figure 9.

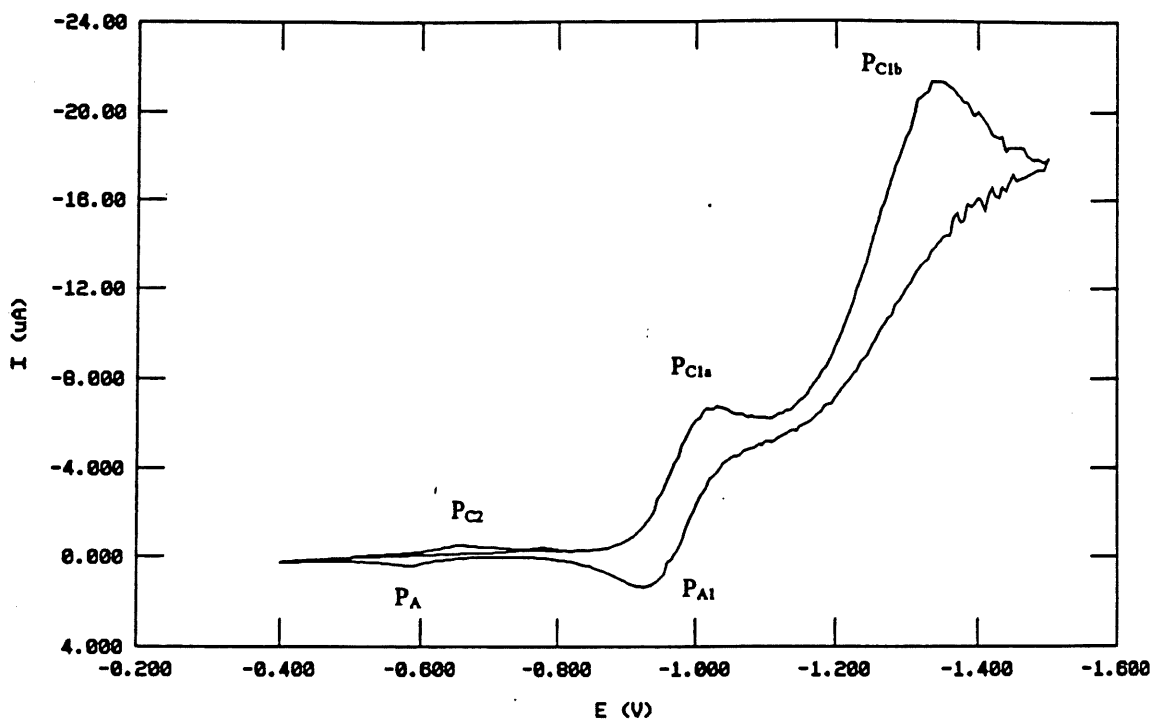


Figure 9 Voltamogramme du 5-nitroindole (5) en milieu KOH (0,15M). Conditions expérimentales: électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100mV/s; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Le pic cathodique P_{C1} s'est totalement scindé en deux pics P_{C1a} et P_{C1b} . Le premier pic cathodique P_{C1a} correspond bien à une réduction à un électron du 5-nitroindole (5) et son

radical anion (76). Le second P_{C1b} correspond à la réduction à trois électrons de ce radical anion 76 en 5-hydroxylaminoindole (22) (voir le schéma 21). Ces affirmations sont confirmées par l'apparition d'un nouveau pic anodique P_{A1} correspondant à l'oxydation du radical anion 76 en groupement nitro. En effet, il a été rapporté dans la littérature (67,68) que la réduction à un électron d'un groupement nitro aromatique en son radical anion est réversible.

En terminant cette section il faut noter que dans le milieu KOH, pour les quatre isomères du nitroindole 4, 5, 6 et 7 les courants des pics réversibles P_{C2} et P_A sont très faibles, presque absents. Ce n'est pas le cas pour le nitrobenzène. Cet écrasement peut être expliqué par le fait qu'il n'y a pas beaucoup d'hydroxylamine (30, 22, 32, 26) au voisinage de l'électrode, donc le pic anodique P_A correspondant à l'oxydation de l'hydroxylamine (30, 22, 32, 26) en nitroso est très faible, presque inexistant. Si nous retournons au mécanisme de réduction (schéma 20), cela semble plausible. En effet en milieu KOH, nous croyons que l'hydroxylamine (30, 22, 32, 26) est déshydratée en solution et est piégé par l'attaque d'une molécule de méthanol sur l'intermédiaire quinonique (31, 23, 33, 27) formé par cette déshydratation. Si nous avons raison, il n'y a pas beaucoup d'hydroxylamine (30, 22, 32, 26) à oxyder au voisinage de l'électrode, ce qui pourrait expliquer les faibles courants associés au couple de pics P_{C2} et P_A .

Nous avons fait chacune des expériences à trois différentes vitesses de balayage, 100 mV/s, 250 mV/s et 500 mV/s. Nous n'avons pas utilisé de vitesses inférieures à 100 mV/s parce que les pics devenaient presque indiscernables. Et nous n'avons pas utilisé de vitesses supérieures à 500 mV/s parce qu'il aurait alors fallu tenir compte de la résistance de la solution.

L'augmentation de la vitesse a relativement peu d'effet sur les voltamogrammes comme on peut le voir sur la figure 10. Aucun nouveau pic n'apparaît ou ne disparaît lorsque nous modifions la vitesse de balayage utilisé. La seule modification que nous observons est que

l'épaulement du pic P_{C1} pour les 4,6 et 7-nitroindoles (4, 6, 7) que nous observons en milieu KOH devient plus prononcé lorsque la vitesse de balayage utilisée est plus grande.

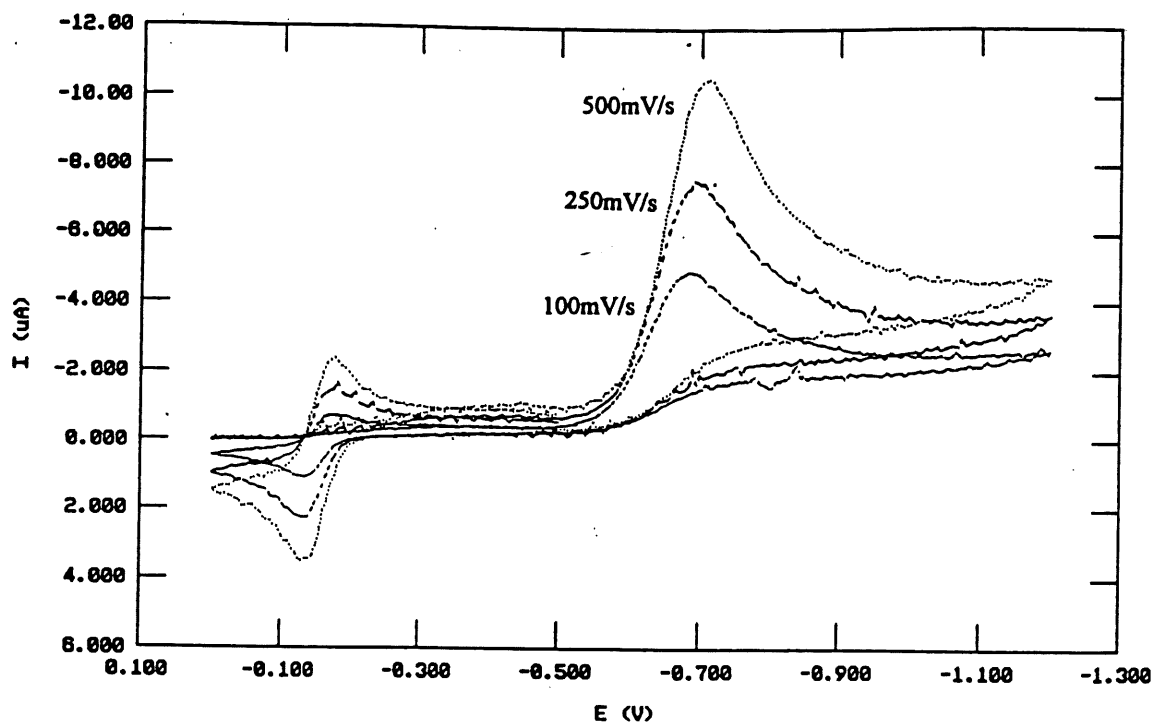


Figure 10 Voltamogramme du 6-nitroindole (6) en milieu AcOH(0,54M)/AcONa(0,37M). Conditions expérimentales: électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100mV/s; $T = 25 \pm 2^\circ\text{C}$.

3.1.2. Comparaison des caractéristiques voltammétriques du nitrobenzène et des nitroindoles 4, 5, 6 et 7

Si nous considérons maintenant les potentiels de pics que nous obtenons, nous pouvons affirmer que, de façon générale, les remarques que nous avons faites au sujet des potentiels de demi-vague en polarographie sont vérifiées en voltammétrie cyclique (voir le tableau 8). En effet, si nous comparons les potentiels de pics E_{PC1} obtenus pour le nitrobenzène et ceux obtenus pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 ces derniers sont plus facilement réductibles que le nitrobenzène en milieu acide (pH égal à 0,3). Les nitroindoles 4, 6 et 7 sont aussi plus facilement réduits que le nitrobenzène en milieu où le pH est égal à 3,5. Ce qui n'est pas le cas du 5-nitroindole (5). Dès que le pH du milieu est supérieur à 3,5, les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 sont réduits à des potentiels plus négatifs que le potentiel de pic du nitrobenzène. De plus, si nous plaçons les nitroindoles dans l'ordre de leur facilité à être réduits, nous obtenons: le 7-nitroindole (7), suivi du 4 et du 6-nitroindole (4, 6) et finalement le 5-nitroindole (5) (nettement plus difficile à réduire que les trois autres isomères). Les observations étant les mêmes que celles que nous avons faites pour les comportements polarographiques, les hypothèses que nous proposons pour expliquer ces phénomènes sont les même que celles présentées dans la section traitant des potentiels de demi-vagues.

Dans les milieux dont le pH est supérieur ou égal à 6,5, nous observons un couple de pics réversible P_A et P_{C2} pour tous les produits étudiés (4, 5, 6, 7 et 69). Si ces pics correspondent bien à un couple de réaction d'oxydation et de réduction réversible, la différence entre E_{PC2} et E_{PA} divisée par le nombre d'électrons impliquées dans la réaction, dans notre cas deux électrons, devraient être égale à 24 mV (65). Les valeurs obtenues varient de 15 à 25 mV pour les potentiels de pics E_{PC2} et E_{PA} obtenus pour les différents nitroindoles 4, 5, 6 et 7 pour une vitesse de balayage de 100 mV/s comme nous pouvons le constater en étudiant le tableau 9.

Ces valeurs sont indépendantes de la vitesse de balayage et du pH de la solution. Des valeurs supérieures à la valeur théorique signifient que la réaction est quasi-réversible ou irréversible. Alors que des valeurs inférieures à la valeur théorique révèlent la présence de phénomène d'adsorption à l'électrode (65).

Tableau 9 Différence entre le potentiel du pic cathodique P_{C2} et celui du pic anodique P_A divisé par deux pour le nitrobenzène (69) et les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 selon les différents milieux.^a

Milieu	pH	$(E_{PC2}-E_{PA})/2$ en mV				
		<u>69</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
AcOH/ AcONa	6,5	25	15	25	20	20
PAP/HCl	9,8	25	20	15	20	20
KOH	13,5	20	15	15	15	15

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100mV/s; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

Nous nous intéresserons maintenant aux courants de pic. Nous observons une diminution des courants de pic I_p avec l'augmentation du pH (voir le tableau 8), de la même façon que nous avons remarqué une diminution du courant en polarographie. Comme nous l'avons mentionné plus haut cela est conforme à ce qui a déjà été rapporté dans la littérature pour les nitrilines 21, 43 et 20 et le nitrobenzène dans les milieux hydroalcooliques (24,25,26,42).

Les courants de pic des nitroindoles 4, 6 et 7 sont pratiquement identiques selon les milieux. Seul le 5-nitroindole (5) présente des courants de pic généralement un peu plus faibles que ceux observés dans le cas des trois autres isomères. Cette observation est aussi conforme à ce que nous avons déjà observé en polarographie.

En voltammétrie cyclique les relations entre le courant de pic et les autres paramètres qui influencent la réduction sont nettement plus complexe que celle décrite par l'équation d'Ilkovic [1] en polarographie, il est donc difficile, avec seulement cinq points expérimentaux et trois vitesse de balayage distinctes, de tirer des conclusions. Nous considérerons deux des relations mathématiques permettant de définir le courant de pic en voltammétrie cyclique (voir équations [2] et [3]) (69).

$$I_p = 0,45(nF)^{3/2} (RT)^{-1/2} A c_T D^{1/2} v^{1/2} \quad [2]$$

L'équation [2] représente le courant de pic d'une réaction dont ni les produits, ni les réactifs ne sont adsorbés à la surface de l'électrode (une réaction hétérogène). Le paramètre F est la constante de Faraday et est égale à 96 484 C (coulombs) par équivalent. Le paramètre R est la constante molaire des gaz et est égale à $8,35 \cdot 10^{-12} \text{ C}^2/\text{Nm}^2$. T représente la température en Kelvin. A représente la surface de l'électrode, c_T la concentration de produit de départ et v la vitesse de balayage utilisée. Les autres paramètres ont la même signification que dans l'équation [1].

$$I_p = 0,25(nF)^2 (RT)^{-1} A \Gamma_T v \quad [3]$$

L'équation [3] représente le courant de pic pour une réaction dont les produits, les réactifs ou les deux sont fortement adsorbés à l'électrode (une réaction de surface). Le paramètre Γ_T représente la concentration d'espèces adsorbées à l'électrode. Les autres paramètres ont la même signification que dans l'équation [2]. Il y a une différence très marquée entre ces deux équations. Nous pourrions d'ailleurs nous servir de cette différence dans une étude ultérieure pour déterminer si la réaction se produit de façon hétérogène ou à la surface de l'électrode entre des espèces adsorbées. Il faut pour cela bien contrôler tous les paramètres et utiliser un

large éventail de vitesses de balayage pour déterminer si le courant de pic varie directement en fonction de la vitesse (réaction hétérogène) ou si le courant est plutôt proportionnel à la racine carrée de la vitesse (réaction de surface).

Nous pouvons néanmoins calculer directement les rapports entre I_{PC1} et I_{PA} (I_{PC1}/I_{PA}) et le rapport entre I_{PA} et I_{PC2} (I_{PA}/I_{PC2}) dans les milieux dont le pH est supérieur ou égal à 6,5. Ces rapports devraient théoriquement être respectivement de 2,83 et de 1 (66,69). En effet, en utilisant l'équation [2] et en considérant que le pic cathodique P_{C1} représente la réduction à quatre électrons du groupement nitro en hydroxylamine et que le pic anodique P_A représentent l'oxydation à deux électrons de cette hydroxylamine en un groupement nitroso, nous obtenons un rapport I_{PC1}/I_{PA} de 4/2 à la puissance 3/2, ce qui donne bien 2,83. De la même façon le rapport I_{PA}/I_{PC2} est égal à 2/2 à la puissance 3/2, ce qui donne 1.

Tableau 10 Rapports entre les courants de pic I_{PC1}/I_{PA} et I_{PC2}/I_{PA} pour le nitrobenzène (69) et les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 selon les différents milieux.^a

Milieu	pH		Rapports I_{PC1}/I_{PA} et I_{PC2}/I_{PA}				
			69	4	5	6	7
AcOH/ AcONa	6,5	I_{PC1}/I_{PA}	4,63	3,26	3,45	4,59	3,57
		I_{PC2}/I_{PA}	1,55	1,65	1,54	1,48	1,71
PAP/HCl	9,8	I_{PC1}/I_{PA}	5,41	3,85	4,60	5,17	5,23
		I_{PC2}/I_{PA}	1,32	1,30	1,38	1,75	1,26
KOH	13,5	I_{PC1}/I_{PA}	4,13	10,55	12,37	6,24	4,18
		I_{PC2}/I_{PA}	1,66	3,27	2,41	2,64	1,89

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:goutte de mercure pendante; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $2,5 \cdot 10^{-4}$ M; vitesse de balayage:100mV/s; T= $25 \pm 2^\circ\text{C}$.

À 100 mV/s les valeurs obtenues pour le rapport I_{PC1}/I_{PA} varient de 12,37 à 3,26 et celles obtenues pour le rapport I_{PA}/I_{PC2} varient de 3,27 à 1,26, ce qui est bien plus élevé que les

valeurs théoriques dans les deux cas. Ces valeurs correspondent à celles rapportées dans la littérature pour le nitrobenzène (66). Malheureusement, aucune explication n'accompagne l'observation de ces résultats.

Il faut noter que les valeurs de I_{PC1}/I_{PA} et de I_{PC2}/I_{PA} pour le 4 et le 5-nitroindole (**4**, **5**) sont encore bien plus élevées en milieu KOH. Cela est dû à la faiblesse des courants de pic des pics P_A et P_{C2} que nous observons à 100 mV/s. Lorsque la vitesse est plus grande, ce phénomène s'atténue. L'hypothèse que nous avons formulée plus haut peut expliquer cette observation. L'hypothèse est que l'hydroxylamine formée se déshydratate en solution en un intermédiaire quinonique qui est piégé par une attaque nucléophile, ce qui fait que l'hydroxylamine n'est pas au voisinage de l'électrode pour être oxydée en nitroso, le pic anodique P_A est donc dans ce milieu presque inexistant. En effet, plus la vitesse de balayage est grande, moins l'hydroxylamine a le temps nécessaire pour quitter l'électrode et se déshydrater en solution. C'est pourquoi, selon nous, les courants des pics P_{C2} et P_A dans le milieu KOH pour le 4 et le 5-nitroindole (**4**, **5**) sont très faibles à 100mV/s mais qu'ils sont du même ordre de grandeur que dans les autres milieux à 500mV/s.

En terminant, il faut noter que nos conclusions pour le nitrobenzène et les différents nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7** sont parfaitement en accord avec les données rapportées par Zuman pour le nitrobenzène (66). En effet, les deux rapports I_{PC1}/I_{PA} et I_{PC2}/I_{PA} diminuent avec l'augmentation de la vitesse pour devenir conformes aux valeurs des rapports théoriques à 500mV/s. De plus, nous avons constaté que ces rapports n'ont aucune relation avec le pH.

3.2. Conclusion pour la partie voltammétrie

La voltammétrie cyclique nous a permis de confirmer que le premier pic voltammétrique ou la première vague polarographique correspond à la réduction du groupement nitro en

hydroxylamine par la présence des pics réversibles P_A et P_{C2} . La voltammétrie cyclique nous a surtout permis de mieux comprendre la réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 en confrontant nos résultats à ceux de la littérature sur les voltamogrammes du nitrobenzène en milieux hydroalcooliques. Il est fort probable que l'étude par voltammétrie cyclique des nitrilines 21, 43 et 20 dans ces milieux ainsi que l'étude par la même technique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 dans différents milieux aprotiques, permettrait de mieux comprendre la réduction des nitroindoles et d'avoir une vue d'ensemble sur les différents phénomènes qui affectent cette réduction (adsorption, importance de l'intermédiaire quinonique, etc.).

4. Concordance des résultats polarographiques et voltamétriques

Comme nous l'avons constaté tout au long de la section sur la voltammétrie cyclique, la concordance entre les résultats polarographiques et voltamétriques est très convenable. Nous pouvons même constater cette concordance graphiquement (voir figure 11).

En effet, lorsque nous joignons les courbes des potentiels de demi-vague ($E_{1/2}$) en fonction du pH et celles des potentiels de pic (E_p) en fonction des pH pour la première vague polarographique et le pic cathodique P_{C1} , nous constatons qu'elles sont presque confondues et ce, dans le cas de tous les nitroindoles étudiés. Nous remarquons aussi que les potentiels de pic sont systématiquement plus négatifs que les potentiels de demi-vague, ce qui est normal en considérant les définitions respectives de ces deux potentiels caractéristiques.

Le principal manque de concordance entre les deux techniques est l'absence de pic en voltammétrie cyclique correspondant aux secondes vagues polarographiques. La justification que nous avons évoquée plus haut est la seule qui nous semble valide.

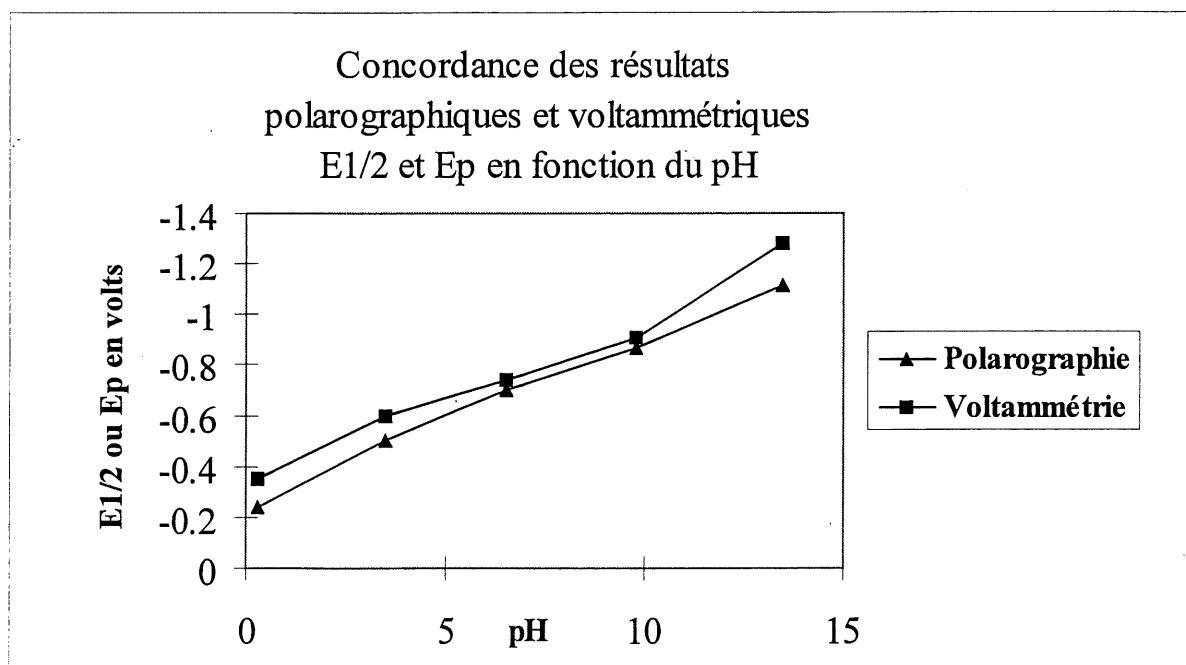


Figure 11 Concordance des résultats polarographiques et voltamétriques. $E_{1/2}$ et E_p en fonction du pH pour le 5-nitroindole (**5**).

5. Conclusion

La polarographie et la voltammétrie cyclique du nitrobenzène et des nitroindoles **4**, **5**, **6** et **7** en milieux hydroalcooliques nous ont permis de mieux comprendre le comportement électrochimique de ces composés. Ces techniques nous ont permis d'identifier clairement les potentiels de réduction des nitroindoles pour chacun des milieux utilisés. Nous avons remarqué une très bonne concordance entre les résultats obtenus par chacune des techniques. De plus, le mécanisme de réduction que nous avons proposé contribue à expliquer les différents résultats que nous avons obtenus par les deux techniques utilisées. Bien que nous ayons expliqué et justifié la plupart de nos résultats, nous avons posé plusieurs hypothèses. Elles sont toutes valables et en accord avec la littérature mais elles nécessitent que quelques études complémentaires soient effectuées pour les démontrer de façon formelle. Nous

suggerons notamment l'étude polarographique et voltammétrique des nitranilines 21, 43 et 20 dans les mêmes milieux.

CHAPITRE 3

ÉLECTROLYSES PRÉPARATIVES DU 5-NITROINDOLE (5)

1. Introduction

Dans les chapitres précédents nous nous sommes appliqués à mieux comprendre la réduction électrochimique des nitroindoles 4, 5, 6 et 7. De plus, nous avons proposé un mécanisme de réduction de ces composés dans les milieux hydroalcooliques. Mais ni les résultats polarographiques, ni les résultats voltammétriques n'ont permis d'identifier l'intermédiaire quinonique qui est la clé du mécanisme que nous proposons et qui rend la réduction des nitroindoles 4, 5, 6 et 7 particulière comparée à celle des composés aromatiques nitrés qui ont déjà fait l'objet d'études électrochimiques. C'est pourquoi il est important de compléter cette étude par des électrolyses préparatives dans les divers milieux hydroalcooliques qui sont décrits dans la partie expérimentale. Ces électrolyses devraient nous permettre d'isoler dans des proportions importantes des aminoindoles substitués. Si nous obtenons bien ce genre de produit, cela sera un indice de plus en faveur du mécanisme que nous avons proposé. De plus, selon le substituant utilisé et des résultats obtenus, les électrolyses préparatives pourraient devenir des voies alternatives de synthèse de composés ayant un intérêt pharmaceutique.

Nous avons décidé de nous consacrer uniquement aux électrolyses préparatives du 5-nitroindole (5). Il y a principalement deux raisons justifiant ce choix. D'abord, le 5-nitroindole (5) est parmi les quatre isomères que nous avons choisis d'étudier, celui le plus fréquemment cité dans la littérature. Cela est dû à l'intérêt suscité par le neurotransmetteur

sérotonique **10** dont la structure est très semblable à celle du 5-aminoindole (**12**). Nous avons déjà souligné ce fait dans l'introduction générale de ce mémoire. De plus, nos résultats polarographiques nous laissent penser que le 5-nitroindole (**5**) pourrait conduire à des 5-aminoindoles substitués **87** aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique (absence de seconde vague polarographique dans ces milieux). Ce qui n'est pas le cas d'après ces résultats pour le 6 et le 7-nitroindoles (**6**, **7**).

1.1. Mécanisme de réduction pour le 5-nitroindole (**5**)

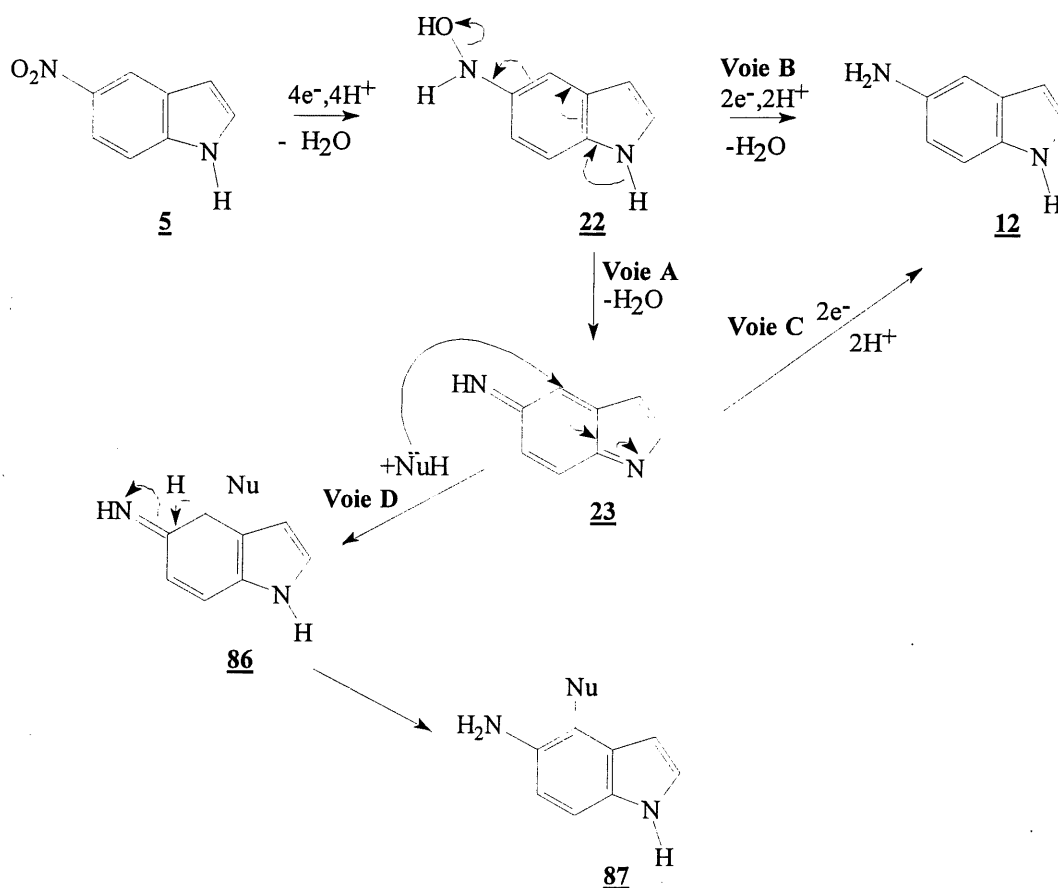


Schéma 28

Bien que nous ayons déjà présenté le mécanisme de réduction que nous proposons pour les nitroindoles 4, 5, 6 et 7 au chapitre précédent, nous croyons qu'il est important de le rappeler ici pour le cas particulier du 5-nitroindole (5) (voir le schéma 28). De plus, il est essentiel de comprendre que la clé du mécanisme que nous proposons est l'existence de l'intermédiaire diiminoquinonique 23.

Mais il est possible de concevoir une autre façon d'obtenir des amines aromatiques substituées 87. En effet, le réarrangement de Gattermann qui a été observé dans de nombreux cas de réduction de molécule aromatique nitrés conduit à des amines aromatiques substituées (70-75). Le schéma 29 présente comment à partir du 5-nitroindole (5), il est possible d'obtenir un aminoindole substitué 87 par le réarrangement de Gatterman.

Le réarrangement de Gatterman débute par la protonation de l'hydroxylamine 22 (voir le schéma 29). Cette hydroxylamine protonée 88 peut être attaquée par un nucléophile. L'attaque nucléophile peut être concomittante à la perte d'une molécule d'eau ou survenir après la déshydratation. L'ordre d'occurrence de ces deux réactions n'a toujours pas été déterminé (71). Bref, la différence fondamentale entre notre mécanisme et le réarrangement de Gatterman est que, dans notre mécanisme, l'attaque nucléophile a lieu sur un intermédiaire quinonique 23, alors que dans le réarrangement de Gatterman cette attaque a lieu sur l'hydroxylamine protonée 88.

La seule façon de prouver, hors de tout doute, lequel de ces deux mécanismes s'applique est d'arriver à piéger l'intermédiaire quinonique 23. Mais nous avons un bon indice que notre mécanisme est plus approprié pour expliquer la formation d'aminoindole substitué 87. En effet, les travaux de Gatterman (70) et les travaux rapportés dans la littérature (19,72-75) qui utilisent ce réarrangement de Gattermann pour expliquer l'obtention de produits substitués ont

été faits en milieu fortement acide et à haute température. Or, comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, nous obtenons des 5-aminondoles substitués en milieu KOH à la température ambiante.

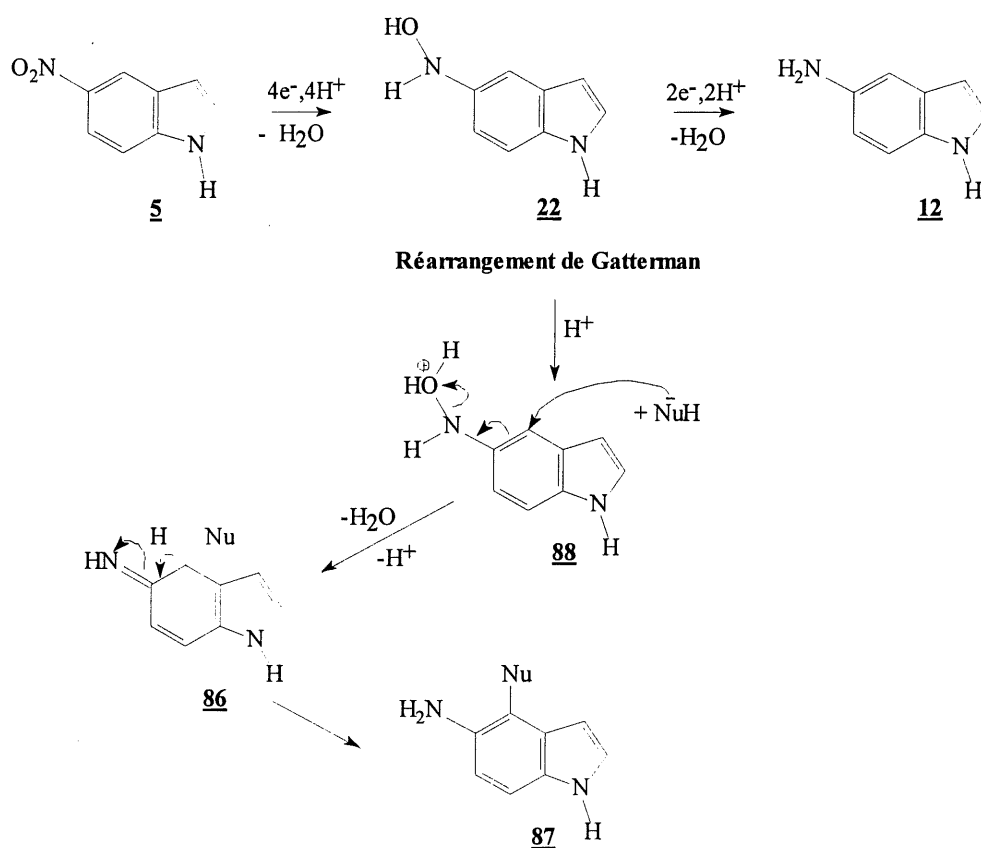


Schéma 29

Nous sommes les seuls, à notre connaissance, à envisager les deux possibilités (le réarrangement de Gatterman et l'intermédiaire quinonique) pour expliquer la formation d'un produit de substitution à partir de la réduction d'une hydroxylamine. En effet, en étudiant les travaux précédemment cités (72-75), nous avons réalisé que dans tous les cas nous pouvons écrire un intermédiaire quinonique qui explique la formation de produit de substitution. Cela

n'a jamais été envisagé par les auteurs qui utilisent systématiquement le réarrangement de Gatterman comme explication de leurs résultats.

2. Présentation et analyses des résultats des électrolyses préparatives

Les résultats des différentes électrolyses sont présentés en fonction du pH des milieux. Au moins trois électrolyses ont été effectués pour chaque milieu. Bien que la technique expérimentale utilisée soit présentée en détail dans la partie expérimentale de ce mémoire, les particularités propres à chaque milieu seront précisées au cours de la présentation des résultats.

De plus, nous tenons à expliquer la signification du rendement coulombique. De la même façon que nous calculons le rendement de la réaction, il suffit de diviser le nombre de coulomb mesuré par le nombre de coulomb théorique. Ce dernier est calculé à partir de la quantité de produit recueilli et du nombre théorique d'électron nécessaire pour transformer une molécule du produit de départ en une molécule du produit désiré.

2.1. En milieu acide ($\text{pH} \cong 0,5$)

Nous avons étudié trois milieux acides différents: HBr, HCl et H_2SO_4 . Ces trois milieux sont cités dans l'ordre décroissant de la nucléophilie des espèces présentes. En effet, dans les milieux aqueux ou hydroalcooliques, l'ion bromure est un meilleur nucléophile que l'ion chlorure. Les ions HSO_4^- et SO_4^{2-} ne sont aucunement nucléophiles mais, dans le milieu H_2SO_4 , le solvant peut jouer le rôle du nucléophile. Le méthanol est un nucléophile nettement moins efficace que les ions bromures et chlorures mais, comme il est le solvant, l'excès est tel qu'il est possible qu'il s'additionne à la diiminoquinone **23** (voir le schéma 30). Nous croyons donc que, dans les deux premiers milieux (HBr et HCl), le produit majoritaire des électrolyses

devraient être l'aminoindole substitué (89, 90) alors que, dans le milieu H_2SO_4 , l'aminoindole 12 devrait être le produit majoritaire.

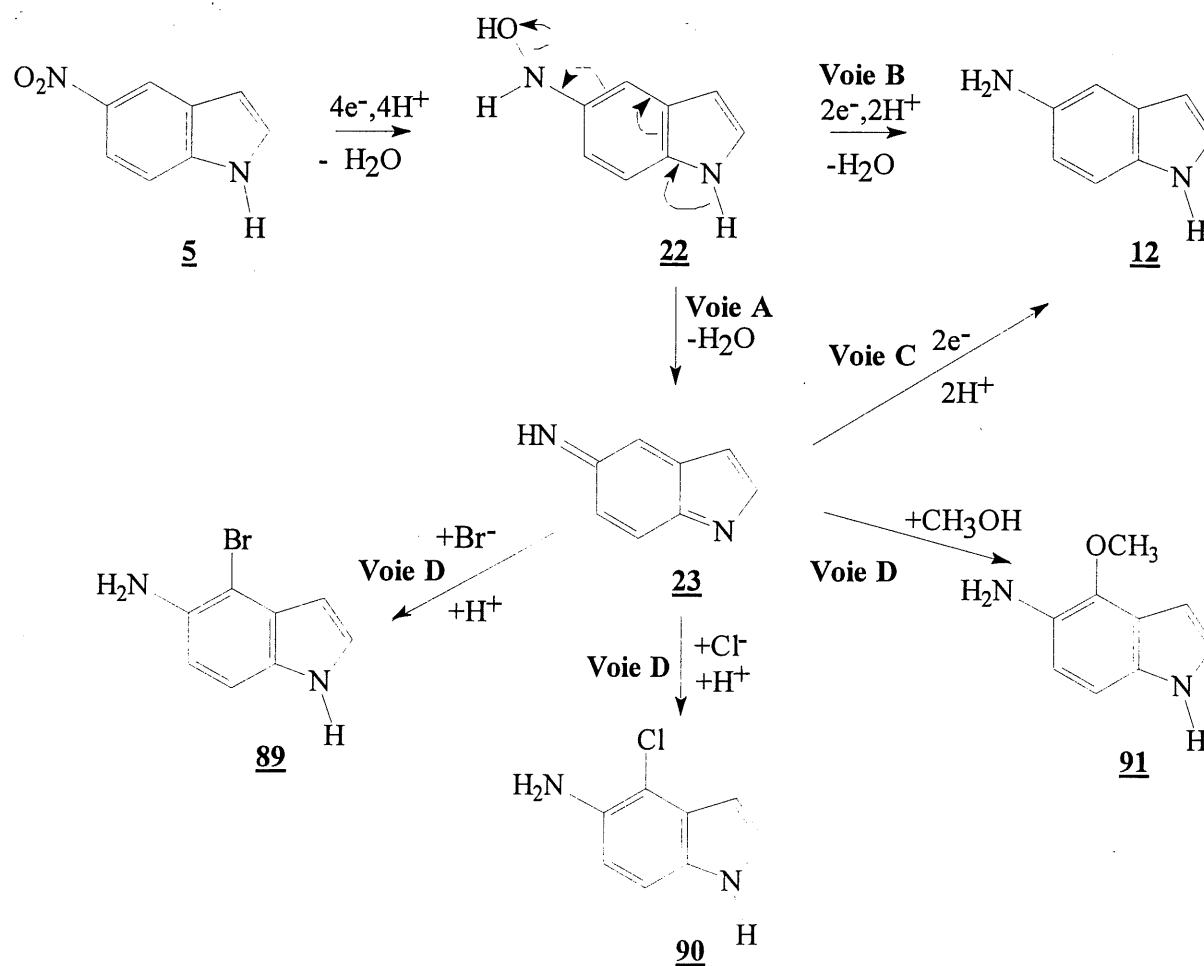


Schéma 30

Dans le milieu HBr , le potentiel de travail utilisé est -620 mV. Les électrolyses consomment 4,4 moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 64 à 91% comme nous pouvons le voir dans le tableau 11. Le seul produit obtenu est un aminoindole substitué par un atome de brome (89) avec un rendement molaire variant de 70 à 99%. Ces variations sont dues à l'efficacité de l'extraction du produit

d'électrolyse. Pour tous les essais, nous n'obtenons que des traces de 5-aminoindole (12) (observé par CPV-SM).

Tableau 11 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu HBr(0,15 M).^a

	Rendement en produit de substitution <u>89</u> ^b	Rendement en 5-aminoindole (<u>12</u>) ^c	Rendement coulombique	Taux de conversio
1 ^e essai	99%	traces	91%	100%
2 ^e essai	70%	traces	64%	100%
3 ^e essai	77%	traces	69%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3}$ M; potentiel de travail:-620 mV; T=25°C.

b) Le rendement a été déterminé par spectroscopie RMN du produit brut après extraction (voir la partie expérimentale).

c) Par CPV-SM.

Le seul isomère observé est le 4-bromo-5-aminoindole (89). Nous avons pu identifier l'isomère isolé grâce à son spectre RMN proton obtenu dans le DMSO deutéré. Ce spectre est présenté à la figure 12. Il a été analysé grâce aux tables de références (76) et à deux articles (77,78) traitant des caractéristiques en RMN proton (RMN ^1H) et carbone 13 (RMN ^{13}C) de différents indoles substitués en position 5. Sur la figure 12, nous voyons clairement les pics des quatre protons aromatiques du 4-bromo-5-aminoindole (89).

Les protons des doublets situés à 6,66 ppm et à 7,12 ppm sont très clairement couplés entre eux avec un constante de couplage de 8,4 Hz. Cette constante de couplage est caractéristique d'un couplage en ortho. La position 5 étant occupée par la fonction amine, ces deux protons ne peuvent être que les protons 6 et 7. Les protons des triplets situés à 7,22 ppm et à 6,13 ppm

sont couplés entre eux avec une constante de couplage de 2,62 Hz. Cette constante est caractéristique d'un couple de protons placés en 2 et en 3 sur un cycle indolique (76,77). Ce spectre identifie très clairement le 4-bromo-5-aminindole (**89**).

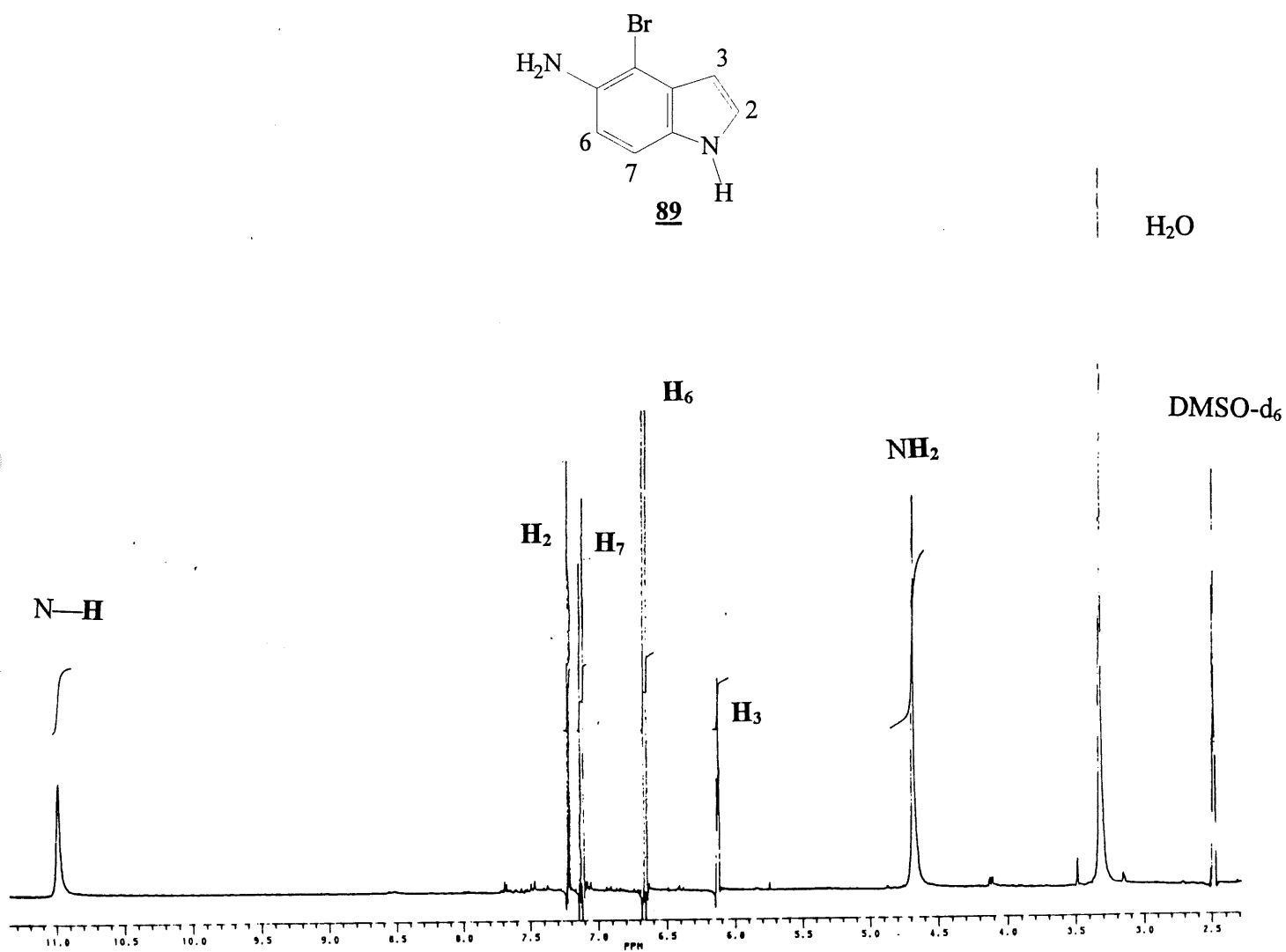


Figure 12 Spectre RMN ^1H du 4-bromo-5-aminindole (**89**) dans le DMSO- d_6 .

De la même façon, dans le milieu HCl, le potentiel de travail utilisé est -620 mV. Les électrolyses consomment de 4,7 à 4,9 moles d'électrons par moles de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 57 à 81%. Le seul produit obtenu est un aminoindole substitué par un atome de chlore (**90**). Le seul isomère observé est le 4-chloro-5-aminoindole (**90**).

Les résultats sont très semblables à ceux obtenus dans le milieu HBr (seulement des traces de 5-aminoindole en CPV-SM) si ce n'est que le rendement coulombique est un peu plus faible dans le milieu HCl. Le spectre RMN proton du 4-chloro-5-aminoindole (**90**) présente les mêmes caractéristiques structurales que celui obtenu pour le 4-bromo-5-aminoindole (**89**), ce qui nous permet de conclure que l'attaque nucléophile est aussi régiospécifique dans le milieu HCl que HBr puisque nous obtenons dans les deux cas un seul isomère du produit de substitution.

Tableau 12 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu HCl(0,15 M).^a

	Rendement en produit de substitution 90 ^b	Rendement en 5-aminoindole (12) ^c	Rendement coulombique	Taux de conversion
1 ^{er} essai	99%	traces	81%	100%
2 ^{er} essai	67%	traces	57%	100%
3 ^{er} essai	95%	traces	79%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3}$ M; potentiel de travail: -620 mV; T=25°C.

b) Le rendement a été déterminé par spectroscopie RMN du produit brut après extraction (voir la partie expérimentale).

c) Par CPV-SM.

Tableau 13 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu $\text{H}_2\text{SO}_4(0,15 \text{ M})$.^a

	Rendement en produit de substitution 91 ^b	Rendement en 5-aminoindole (12) ^c	Rendement coulombique	Taux de conversion
1 ^e essai	70%	23%	70%	100%
2 ^e essai	45%	54%	75%	100%
3 ^e essai	64%	42%	80%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; potentiel de travail:-770 mV; T=25°C.

b) Le rendement a été déterminé par spectroscopie RMN du produit brut après extraction (voir la partie expérimentale).

c) Par CPV-SM.

Dans le milieu H_2SO_4 , les résultats sont plus complexes. Le potentiel de travail utilisé est -770 mV. Les électrolyses consomment 6,4 à 6,7 moles d'électrons par mole de produit de départ. Nous obtenons un mélange de 5-aminoindole (**12**) et de 4-méthoxy-5-aminoindole (**91**). Les produits bruts des électrolyses ont été dosés à l'aide des spectres RMN, nous obtenons de 23 à 54% de 5-aminoindole (**12**) et de 45 à 70% de 4-méthoxy-5-aminoindole (**91**). En remplaçant ces différents résultats dans un tableau nous constatons que nos prédictions se sont avérées exactes (voir tableau 14).

En effet, dans les milieux contenant un bon nucléophile (Br^- et Cl^-), le seul produit de l'électrolyse est le produit de substitution (**89**, **90**). L'attaque nucléophile est donc très efficace. Mais même quand le nucléophile n'est pas très puissant comme dans le cas du milieu H_2SO_4 , nous obtenons environ 50% de produit de substitution **87**. Cela signifie que la déshydratation du 5-hydroxylaminoindole (voie A sur le schéma 28) est nettement plus rapide que la réduction de ce dernier (voie B sur le schéma 28). D'après les résultats que nous avons obtenus, nous croyons que dans les milieux acides ($\text{pH} \approx 0,5$) la totalité de l'hydroxylamine **22**

de déshydrate pour former un intermédiaire quinonique **23**. C'est à ce niveau qu'il y a alors compétition. En effet, s'il y a un bon nucléophile en solution nous obtenons exclusivement le produit de substitution **87** (voie D sur le schéma 28). Si le nucléophile présent est moins puissant, nous obtenons un mélange du 5-aminoindole (**12**) (voie C sur le schéma 28) et du produit **87**. De plus, l'attaque du nucléophile sur la diiminoquinone **23** est régiospécifique, ne conduit qu'aux 5-aminoindoles substitués en 4 (**89**, **90**, **91**).

Tableau 14 Résultats des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (**5**) en milieux acides.

Milieu étudié	Rendement en produit de substitution			Rendement en 5-aminoindole (12)	Taux de conversion
	89	90	91		
HBr	70 à 99%			Traces	100%
HCl		67 à 99%		Traces	100%
H₂SO₄			45 à 70%	23 à 54%	100%

a) Conditions expérimentales: électrolyte supports: HBr(0,15 M) ou HCl(0,15 M) ou H₂SO₄(0,15 M); électrode de travail: nappe de mercure; électrode auxiliaire: carbone vitreux; électrode de référence: ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3}$ M, potentiel de travail: -620 mV ou -770 mV; T=25±2°C.

2.2. En milieu acide contenant de la pyridine (pH = 3,5)

Les résultats dans les milieux contenant de la pyridine sont nettement plus complexes à analyser, puisque dans ces milieux il y a trois nucléophiles X⁻. En effet, il y a les mêmes nucléophiles que nous avons dans les milieux acides soit (Br⁻ ou Cl⁻) ou MeOH et en plus, la pyridine. Bien entendu, la pyridine est un nucléophile moins puissant que les ions bromure et chlorure mais elle est présente dans ces milieux en plus grande quantité que les ions mentionnés. Elle est aussi un meilleur nucléophile que le méthanol.

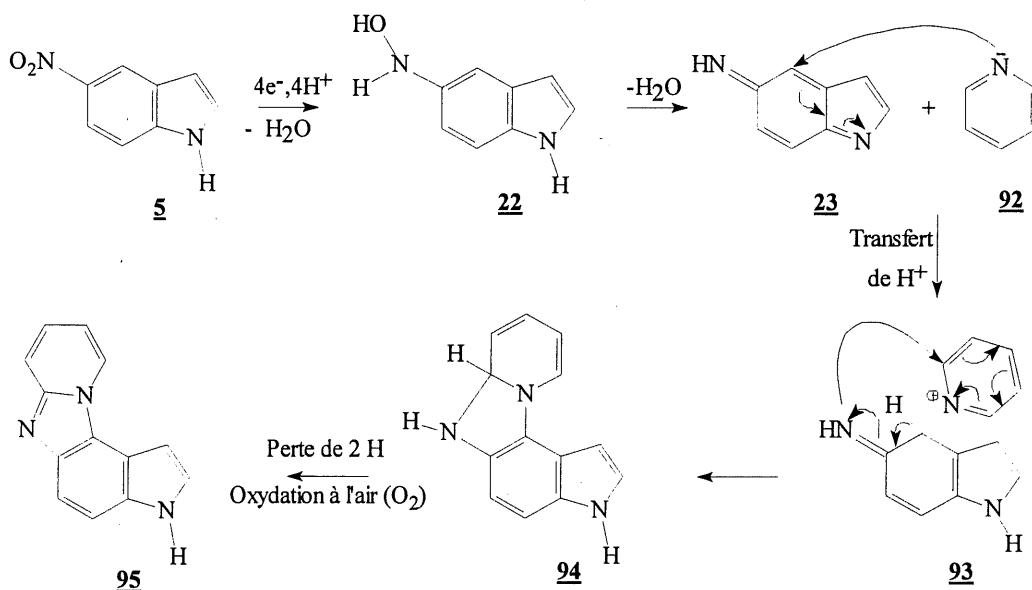


Schéma 31

Un 5-aminoindole substitué par la pyridine, le pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] **95** est obtenu dans tous les milieux contenant de la pyridine (voir le schéma 31). Ce produit a été caractérisé par la mesure de sa masse exacte, par RMN ^1H et par RMN ^{13}C . Pour prouver d'une façon absolue sa structure, il faudrait faire des mesures cristallographiques mais les données RMN sont suffisantes pour affirmer qu'il s'agit bien du produit (**95**) dont la formation est décrite par le schéma 31.

En effet, le spectre RMN ^{13}C présente bien les pics de treize carbones, cinq d'entre eux sont des carbones quaternaires et les huit autres sont des carbones qui ne portent qu'un seul proton. Cela a été confirmé par la technique DEPT 90. De plus, les déplacements chimiques des huit carbones portant un proton correspondent à ceux que nous pouvons calculer dans les tables (76) pour ce type de molécule.

Le spectre RMN ^1H est relativement complexe comme nous pouvons le voir à la figure 13. Tous les pics se retrouvent dans la région des aromatiques. Malheureusement, deux pics sont confondus mais grâce à la technique de l'irradiation sélective nous avons pu assigner chaque pic. Nous retrouvons les pics des protons 6 et 7 à 7,55 ppm et à 7,65 ppm, ils sont couplés entre eux avec une constante de 8,8 Hz et ni l'un, ni l'autre n'est couplé à aucun autre proton. Nous retrouvons les pics des protons 2 et 3 à 7,54 ppm et à 7,26 ppm; ils sont couplés entre eux avec une constante de 2,2 Hz et eux aussi ne sont couplés à aucun autre proton. Nous avons donc les pics qui correspondent à un 5-aminoindole substitué en 4.

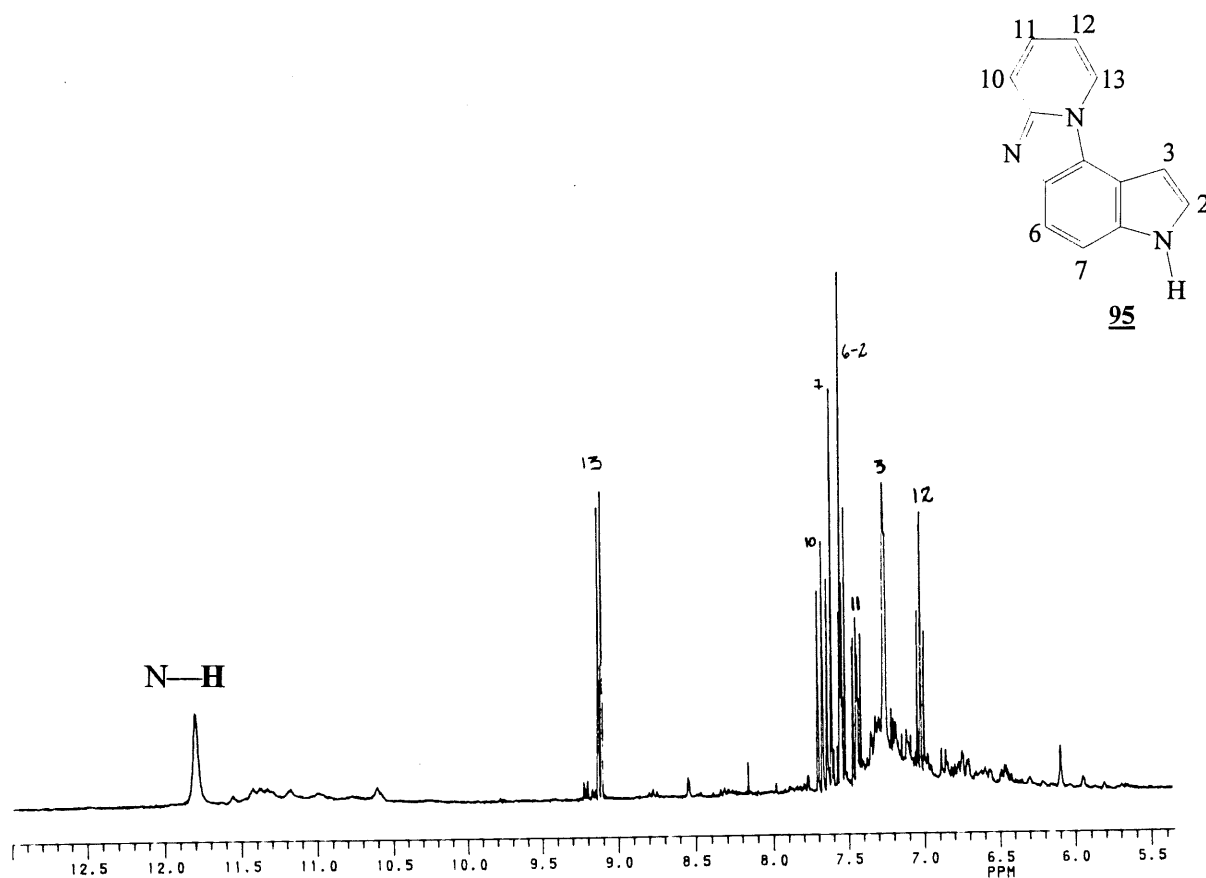


Figure 13 Spectre RMN H^1 du pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] **95** dans le $\text{DMSO}-d_6$.

Le pic situé à 9,12 ppm est un doublet de doublet qui représente le proton 13. Celui situé à 7,69 ppm est aussi un doublet de doublet et représente le proton 10. Les deux derniers pics sont des triplets de doublet, ils sont situés à 7,44 ppm et 7,02 ppm et ils correspondent aux protons 11 et 12 respectivement. Le patron de substitution correspondant aux quatre derniers pics que nous avons décrits (protons 10, 11, 12 et 13) est caractéristique d'une molécule de type 2-aminopyridine. Tous les produits des électrolyses faites dans ces milieux ont été dosés par RMN selon la méthode décrite dans la partie expérimentale.

Dans le milieu Pyr/HBr, le potentiel de travail utilisé est -990 mV. Les électrolyses consomment de 4,5 à 5 moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 78 à 97%. Le produit majoritaire obtenu est toujours le 4-bromo-5-aminoindole (91). Mais nous obtenons une plus grande proportion de 5-aminoindole (12), de 8 à 20% selon les essais et nous obtenons une proportion significative du produit de substitution par la pyridine (95).

Tableau 15 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu Pyr(0,30 M)/HBr(0,15 M).^a

	Rendement en produits		Rendement en 5-aminoindole (<u>12</u>)	Rendement coulombique	Taux de conversion
	de substitution <u>89</u>	<u>95</u>			
1 ^{er} essai	70%	9%	20%	97%	100%
2 ^{er} essai	66%	19%	8%	78%	100%
3 ^{er} essai	52%	35%	11%	91%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS*(voir partie expérimentale); concentration du substrat:6*10⁻³ M; potentiel de travail:-990 mV ; T=25 ± 2°C.

Dans le milieu Pyr/HCl, le potentiel de travail utilisé est -1,04 V. Les électrolyses consomment de 4,7 à 5 moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 93 à 99% en tenant compte des proportions des différents produits obtenus. En effet, les produits substitués **90** et **95** consomment théoriquement quatre électrons par molécule transformée alors que le 5-aminoindole (**12**) nécessite six électrons. Dans ce cas le produit principalement obtenu est le produit **95**. La proportion de 4-chloro-5-aminoindole (**90**) et de 5-aminoindole (**12**) est dans ce cas presque identique, environ 30% pour chacun de ces produits. Nous constatons que les produits substitués **90** et **95** sont toujours nettement majoritaires (70%).

Tableau 16 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu Pyr(0,30 M)/HCl(0,15 M).^a

	Rendement en produits		Rendement	Rendement	Taux de
	de substitution 90	95	en 5-aminoindole (12)	coulombique	conversion
1 ^{er} essai	27%	38%	35%	93%	100%
2 ^{er} essai	35%	39%	28%	99%	100%
3 ^{er} essai	22%	45%	33%	98%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS^{*}(voir partie expérimentale); concentration du substrat:6*10⁻³ M, potentiel de travail:-1,04 V; T=25 ± 2°C.

Dans le milieu Pyr/H₂SO₄, le potentiel de travail utilisé est -1,04 V. Les électrolyses consomment de 4,6 à 5,1moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 71 à 91% en tenant compte des proportions des différents produits obtenus. Dans ce cas le produit majoritaire obtenu est le produit **95**. Nous obtenons environ 15% de 5-aminoindole (**12**) et environ 15% de 4-méthoxy-5-aminoindole (**91**). Encore une fois, les produits substitués sont nettement majoritaires (70%).

Tableau 17 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu Pyr(0,30 M)/H₂SO₄(0,15 M).^a

	Rendement en produits		Rendement	Rendement	Taux de
	de substitution 91	95	en 5-aminoindole 12	coulombique	conversion
1 ^è essai	13%	67%	16%	91%	100%
2 ^è essai	18%	48%	13%	71%	100%
3 ^è essai	5%	62%	17%	73%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat:6*10⁻³ M; potentiel de travail:-1,04 V; T=25 ± 2°C.

Le tableau 18 présente une comparaison de l'ensemble des résultats obtenus en milieu acide contenant de la pyridine. Nous croyons que l'intermédiaire diiminoquinonique **23** se forme préférentiellement dans ces milieux (voie A du schéma 28) puisque dans tous les cas nous observons que les produits de substitution sont majoritaires (au moins 65%). De plus, la proportion de produits de substitution par Br⁻ (**89**), Cl⁻ (**90**) ou MeOH (**91**) décroît dans l'ordre **89**, **90**, **91**, ce qui correspond à l'ordre décroissant de nucléophilie de ces substituants. Évidemment, plus le nucléophile présent dans le milieu est faible plus la proportion de produit de substitution par la pyridine **95** est grande. Dans les milieux sans pyridine, il n'y a aucune différence entre les résultats en milieu HBr et HCl parce que le méthanol est un nucléophile pas assez puissant pour faire compétition aux ions halogénures, même l'ion chlorure. La pyridine est un nucléophile assez puissant pour faire compétition aux ions halogénures et, comme l'ion bromure et un meilleur nucléophile que l'ion chlorure, la proportion d'aminindole bromé **89** formé est plus importante que celle d'aminindole chloré **90** formé. La pyridine semble avoir un pouvoir nucléophile plus grand que l'ion chlorure dans un milieu hydroalcoolique car il se forme un peu plus du produit **95** (38 à 45%) que d'aminindole chloré **90** (22 à 35%).

Tableau 18 Résultats des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (**5**) en milieux acides contenant de la pyridine.^a

Milieux étudiés	Rendement en produit de substitution				Rendement en 5-aminoindole	Taux de conversion
	89	90	91	95	12	
Pyr/HBr	52 à 70%			9 à 35%	8 à 20%	100%
Pyr/HCl		22 à 35%		38 à 45%	28 à 35%	100%
Pyr/H₂SO₄			5 à 18%	48 à 67%	13 à 17%	100%

a) Conditions expérimentales: électrolyte supports:Pyr(0,30 M)/HBr(0,15 M), Pyr(0,30 M)/HCl(0,15 M) ou Pyr(0,30 M)/H₂SO₄(0,15 M); électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat:6*10⁻³ M; T=25±2°C.

Nous croyons que, comme dans le cas des milieux acides sans pyridine, l'hydroxylamine **22** se déshydrate en un intermédiaire quinonique **23**. C'est à partir de cet intermédiaire quinonique **23** que se forment, d'après nous, le 5-aminoindole (**5**) (voie C sur le schéma 28) et/ou les produits de substitution **89**, **90**, **91** et **95** (voie D sur le schéma 28). Il est intéressant de noter qu'en absence d'ions halogénures (milieu Pyr/H₂SO₄), il se forme peu d'aminoindole méthoxylé **91** (5 à 18%) alors qu'en absence de pyridine et en présence d'ions chlorures (milieu HCl), le dérivé méthoxylé **91** n'est pas détecté. Donc d'une part k_{Cl^-}/k_{CH_3OH} serait plus grand que k_{Pyr}/k_{CH_3OH} (constantes de vitesse de l'attaque nucléophile sur le diiminoquinone **23**) alors que k_{Pyr} serait un peu plus grand que k_{Cl^-} en milieu Pyr/HCl.

2.3. En milieu neutre (pH = 6,5)

Dans le milieu AcOH/AcONa, le potentiel de travail utilisé est -1,15 V. Les électrolyses consomment 5,5 moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un

rendement coulombique de 76 à 99%. En effet, le seul produit obtenu est le 5-aminoindole (**12**). Le spectre RMN du produit brut est identique à celui du 5-aminoindole commercial. Aucun autre produit n'est observé sur les spectres du CPV-SM ou les spectres RMN ^1H . Le fait qu'aucun produit de substitution (4-méthoxy-5-aminoindole **91** et/ou 4-acétoxy-5-aminoindole) n'est été détecté suggère que la réduction de l'hydroxylamine **22** en aminoindole **12** (voie D du schéma 28) est plus rapide que sa déshydratation en diiminoquinone dans le milieu neutre. Ceci est en accord avec le fait que la déshydratation de l'hydroxylamine **22** devrait être catalysée dans les milieux acides et, donc, plus rapide en milieu acide qu'en milieu neutre. Effectivement, des travaux de la littérature (22) montrent que les hydroxylamines **24** et **28** formées lors de la réduction des nitrilines **20** et **21** sont plus stables cinétiquement en milieu neutre qu'en milieu acide ou basique.

Tableau 19 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu $\text{AcOH}(0,54 \text{ M})/\text{AcONa}(0,37 \text{ M})$.^a

	Rendement en produit de substitution	Rendement en 5-aminoindole (12)	Rendement coulombique	Taux de conversion
1 ^e essai	0%	70%	76%	100%
2 ^e essai	0%	99%	98%	100%
3 ^e essai	0%	91%	99%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$; potentiel de travail:-1,15 V; $T=25 \pm 2^\circ\text{C}$.

2.4. En milieu basique (pH = 13,5)

Nous n'avons étudié qu'un des deux milieux basiques utilisés en polarographie et en voltammétrie cyclique. Le milieu PAP/HCl est difficile à étudier parce qu'il contient de la *p*-

aminopyridine (solution 1,2 M) qui serait sûrement extraite lors du traitement des produits de l'électrolyse. Nous avons donc décidé de n'étudier que les électrolyses dans le milieu KOH.

Dans le milieu KOH, le potentiel de travail utilisé est -1,60 V. Les électrolyses consomment 5,8 à 7,3 moles d'électrons par mole de produit de départ. Nous obtenons un mélange de 5-aminoindole (12) et de 4-méthoxy-5-aminoindole (91). En dosant à l'aide des spectres RMN des produits bruts obtenus, nous obtenons de 9 à 15% de 5-aminoindole (12) et de 81 à 90% de 4-méthoxy-5-aminoindole (91). Le fait que le 4-méthoxy-5-aminoindole (91) soit le produit majoritaire de cette réduction indique que la déshydratation de l'hydroxylamine 22 en diiminoquinone 23 est plus rapide que sa réduction en 5-aminoindole (12). Ceci est attendu car, en milieu basique, les arylhydroxylamines non protonées ne sont généralement pas réductibles en milieu hydroalcooliques (42-44), donc le 5-aminoindole (12) doit provenir de la réduction de la diiminoquinone 23. Ceci suggère qu'en milieu basique le 4-méthoxy-5-aminoindole (91) ne provient pas d'une attaque nucléophile directe de l'ion méthanoate sur l'hydroxylaminoindole 22 (réarrangement de type Gatterman). Ceci s'applique à l'addition de l'ion thiophénolate qui sera présenté dans la section suivante.

Tableau 20 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (5) dans le milieu KOH(0,15M).^a

	Rendement en produit de substitution <u>91</u>	Rendement en 5-aminoindole <u>12</u>	Rendement coulombique	Taux de conversion
1 ^{er} essai	81%	12%	68%	100%
2 ^{er} essai	85%	15%	73%	100%
3 ^{er} essai	90%	9%	60%	100%
4 ^{er} essai	87%	15%	60%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3}$ M; potentiel de travail: -1,60 V; T=25±2°C

Les rendements coulombiques sont relativement faibles (60 à 73%) comparés à ceux obtenus dans les autres milieux mais cela correspond à ce qui a été rapporté dans la littérature pour le nitrobenzène dans ce type de milieu (42). En effet, les microcoulométries faites dans le cas du nitrobenzène dans des milieux basiques donnent systématiquement des valeurs très supérieures à six (42).

2.5. En milieu basique contenant du thiophénol

De nombreux produits à squelette indolique et substitués par des groupements soufrés suscitent un vif intérêt dans les milieux de la recherche pharmacologique. C'est pourquoi nous avons décidé de compléter notre étude des électrolyses du 5-nitroindole (**5**) en milieux hydroalcooliques en effectuant des électrolyses en présence de thiophénol. Le thiophénol est un bon nucléophile et un meilleur nucléophile que le méthanol. Nous avons étudié l'action de ce nucléophile dans les milieux H_2SO_4 et KOH . Dans tous les cas nous n'avons utilisé qu'un équivalent de thiophénol (**96**). Le thiophénol est toujours ajouté en même temps que le 5-nitroindole (**5**) après une pré-électrolyse.

Nous avons d'abord fait les essais préliminaires suivants. Sans mettre les électrodes sous tension, nous avons placé, après une pré-électrolyse, un équivalent de thiophénol dans les solutions H_2SO_4 et KOH . Dans le milieu H_2SO_4 , nous avons constaté qu'une très grande quantité de diphényldisulfure est produite par oxydation du thiophénol de façon spontanée. Cela ne se produit pas dans le milieu KOH . C'est pourquoi nous avons effectué les électrolyses en présence de thiophénol que dans le milieu KOH . Dans ce milieu le thiophénol est converti en l'ion thiophénolate qui est un meilleur nucléophile que le thiophénol.

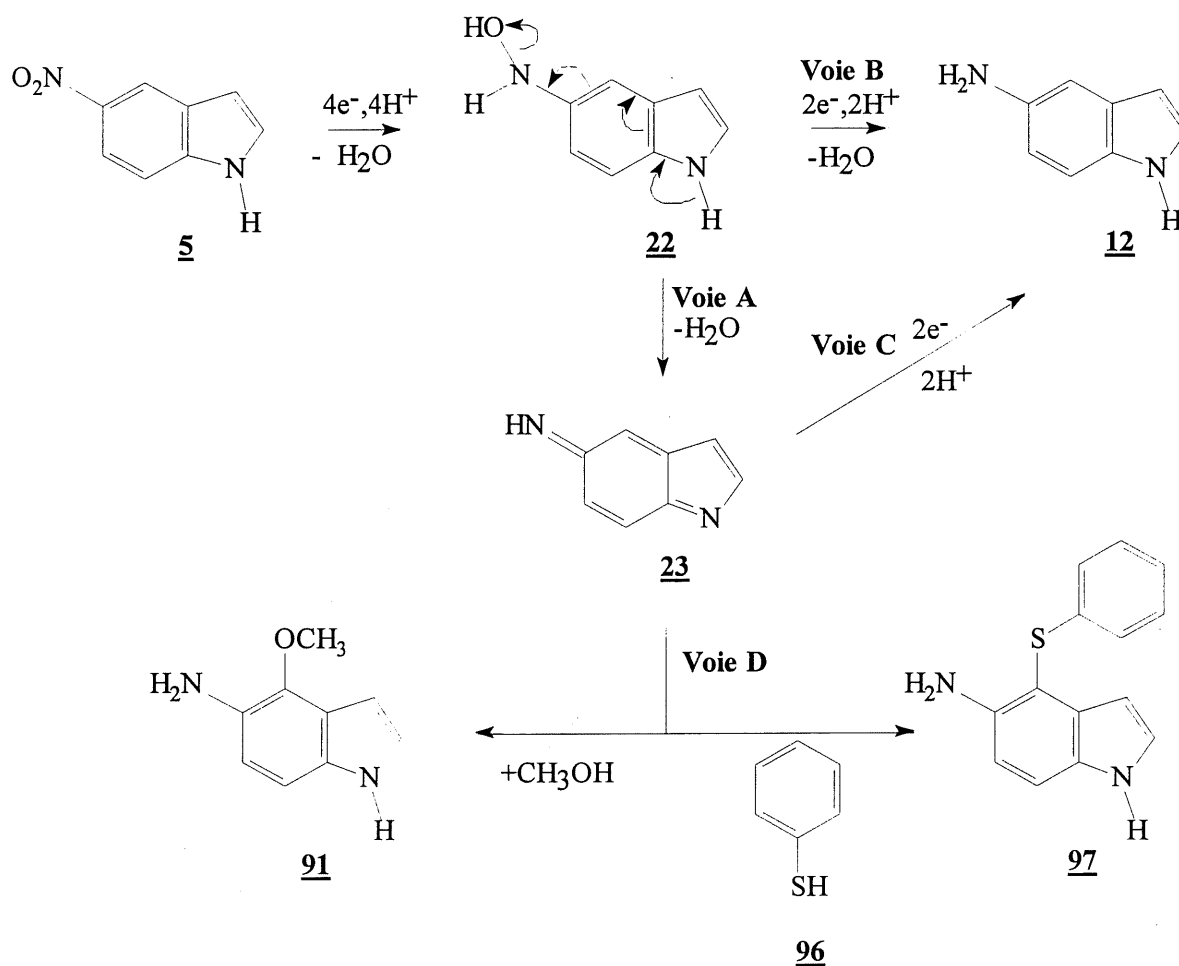


Schéma 32

Dans le milieu KOH, en présence d'un équivalent de thiophénol, le potentiel de travail utilisé est le même que précédemment, soit -1,60 V. Les électrolyses consomment 5,8 à 6,5 moles d'électrons par mole de produit de départ. Ce qui équivaut à un rendement coulombique de 50 à 60%. Ces rendements sont relativement faibles comparés à ceux que nous avons obtenus dans les autres milieux, tel que déjà observé pour les électrolyses en milieu KOH sans addition de thiophénol et pour les électrolyses du nitrobenzène dans ce type de milieu (42)

rapportées dans la littérature. Nous obtenons presque exclusivement le 4-thiophénoxy-5-aminoindole (**97**) avec des rendements molaires variant de 72 à 99%. Le 4-méthoxy-5-aminoindole (**91**) n'est pas détecté ce qui montre que l'ion thiophénolate est un meilleur nucléophile que l'ion méthanoate.

Tableau 21 Résultats des différents essais d'électrolyse préparative pour le 5-nitroindole (**5**) dans le milieu KOH(0,15 M) en présence d'un équivalent de thiophénol (**96**).^a

	Rendement en produit de substitution (97)	Rendement en 5-aminoindole (12)	Rendement coulombique	Taux de conversion
1 ^{er} essai	99%	1%	60%	100%
2 ^{er} essai	72%	3%	50%	100%
3 ^{er} essai	77%	4%	51%	100%
4 ^{er} essai	77%	3%	56%	100%

a) Conditions expérimentales: électrode de travail:nappe de mercure; électrode auxiliaire:carbone vitreux; électrode de référence:ECS* (voir partie expérimentale); concentration du substrat: $6 \cdot 10^{-3}$ M; potentiel de travail:-1,60 V; T=25°C.

Ces résultats confirment encore une fois que l'attaque nucléophile de l'intermédiaire diiminoquinonique **23** formé par la réduction du 5-nitroindole (**5**) est régiospécifique et ne se fait qu'en position 4.

En terminant, il est important de noter qu'aucun des produits de substitution que nous avons obtenus n'a été rapportés auparavant. L'étude des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (**5**) a donc conduit à la synthèse de cinq nouveaux produits: le 4-bromo-5-aminoindole (**89**), le 4-chloro-5-aminoindole (**90**), le 4-méthoxy-5-aminoindole (**91**), le pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] (**95**) et le 4-thiophénoxy-5-aminoindole (**97**).

2.6. Calcul des coefficients des orbitales moléculaires frontières par modélisation moléculaire AM1

Le fait que l'attaque nucléophile sur la diiminoquinone **23** soit régiospécifique et se fasse uniquement en position 4 suggère que la LUMO de **23** a le plus gros coefficient sur ce carbone. En termes d'orbitales moléculaires frontières, la réaction entre un nucléophile et un électrophile (**23** dans le cas présent) fait intervenir principalement la HOMO du nucléophile et la LUMO de l'électrophile. Des calculs théoriques utilisant la méthode AM1 ont confirmé ceci comme le montre le schéma 33: le plus gros coefficient de la LUMO de la diiminoquinone **23** se trouve bien sur le carbone 4. Les calculs permettent aussi d'obtenir les charges de Mulliken et nous pouvons observer sur le schéma 33 que la charge la plus faible (la plus près de zéro) est aussi sur le carbone situé en position 4. C'est pour ces raisons (charge de Mulliken près de zéro et plus gros coefficient de la LUMO) que le carbone 4 de la diiminoquinone **23** est le plus réactif vis à vis un nucléophile.

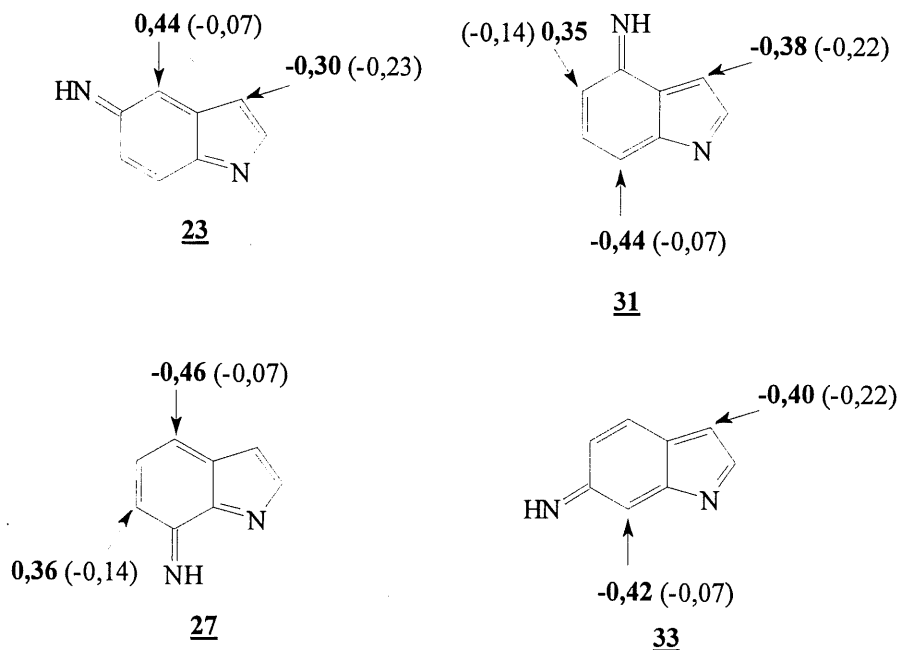


Schéma 33

Nous avons réalisé les mêmes calculs pour les diiminoquinones 27, 31 et 33 provenant respectivement des nitroindoles 7, 4 et 6. Ces calculs permettent de faire les prédictions suivantes: l'attaque d'un nucléophile devrait avoir lieu préférentiellement en position 4 de 27, et en position 7 de 31 et de 33. Cette prédiction est en accord avec les résultats obtenus par Somei (17) qui en réduisant le 4-nitro-3-indoloacétonitrile (17) par TiCl_3 , a obtenu le 7-chloro-4-amino-3-indoloacétonitrile (19) provenant de l'attaque par l'ion chlorure d'une diiminoquinone semblable à 27 mais substituée en position 3.

3. Conclusion

Les résultats des électrolyses préparatives du 5-nitroindole (5) s'expliquent par la formation de l'intermédiaire diiminoquinonique 23. En effet, dans tous les milieux, à l'exception du milieu neutre AcOH/AcONa , le produit majoritaire de l'électrolyse est toujours le 5-aminoindole substitué (89, 90, 91, 95 ou 97) qui peut provenir de l'attaque d'un nucléophile sur l'intermédiaire diiminoquinonique 23. De plus, nous avons constaté que, peu importe le nucléophile, l'attaque se fait spécifiquement en position 4. Mais le plus intéressant est que, par le biais de ces électrolyses et selon les milieux, nous avons formé cinq nouveaux produits jamais rapportés dans la littérature; le 4-bromo-5-aminoindole (89), le 4-chloro-5-aminoindole (90), le 4-méthoxy-5-aminoindole (91), le pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] (95) et le 4-thiophénoxy-5-aminoindole (97). De plus, les deux premiers (89 et 90) et le dernier (97) sont formés de façon quantitative dans certains milieux. Le rendement de formation des deux autres produits (89 et 95) cités varie entre 65 et 90%. L'électrochimie organique n'est pas encore un outil fréquemment utilisé en synthèse organique mais ce n'est pas faute de résultats intéressants!

Les calculs de modélisation moléculaire laissent entrevoir que la réduction des isomères 4, 6 et 7 du nitroindole (4, 6 et 7) pourraient donner lieu au même type de régiosélectivité de substitution que celle observée dans la réduction du 5-nitroindole (5). Il faut bien entendu, vérifier cela par l'expérience. Il serait judicieux d'élargir la gamme de nucléophiles utilisés. Si cette technique s'avérait efficace dans différents solvants aprotiques, le nombre de produits possiblement accessibles devient considérable. Il y a de fortes chances que quelques uns de ces produits aient un intérêt pharmaceutique non négligeable.

Tout ces résultats sont intéressants mais malheureusement aucun ne prouve de façon absolue l'existence des intermédiaires quinoniques que nous proposons dans la formation du produit de substitution. Il faudrait donc, en plus d'essayer la réduction des nitroindoles dans des milieux différents et en présence d'autres nucléophiles, imaginer des façons de piéger les intermédiaires diiminoquinoniques.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail a permis de mieux comprendre la réduction électrochimique des nitroindoles en milieux hydroalcooliques. En effet, comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre de ce mémoire, il n'y avait aucune étude à ce sujet jusqu'à maintenant dans la littérature à l'exception de cet article incomplet que nous avons cité dans le premier chapitre de ce mémoire (1).

L'utilisation des techniques électroanalytiques que sont la polarographie et la voltammétrie cyclique nous ont permis de mieux comprendre la réduction électrochimique de ces composés. En général, le comportement polarographique et voltammétrique des nitroindoles est assez semblable à celui qui est rapporté dans la littérature pour la réduction du nitrobenzène. Il est très clair que pour tous les isomères proposés nous obtenons, quel que soit le milieu, une hydroxylamine. C'est la réactivité de cette hydroxylamine qui fait tout l'intérêt de la réduction électrochimique des nitroindoles. Pour mieux comprendre le comportement des diverses hydroxylamines obtenues et pour compléter l'étude que nous vous avons présentée dans le chapitre 2, il serait intéressant d'effectuer une étude polarographique des nitroindoles à haute température pour éliminer les phénomènes d'adsorption à la cathode. Finalement, il est fort probable que les nitrilines constitueraient un meilleur composé témoin pour expliquer et concevoir en détail l'ensemble de tous les phénomènes qui affectent le comportement électrochimique des nitroindoles en milieux hydroalcooliques.

Les électrolyses préparatives du 5-nitroindole (5) donnent des résultats très intéressants. Elles ont permis de synthétiser dans différents milieux, et en une seule étape cinq nouveaux produits; le 4-bromo-5-aminoindole (89), le 4-chloro-5-aminoindole (90), le 4-méthoxy-5-

aminoindole (**91**), le pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] (**95**) et le 4-thiophénoxy-5-aminoindole (**97**) avec des rendements variant de 65 à 95%. Mais surtout, elles nous ont permis d'invoquer la formation des intermédiaires quinoniques dans ce type de réduction. En effet, jusqu'à maintenant, il était admis que lorsque la réduction d'un nitro aromatique produisait une amine aromatique substitué, la seule façon d'expliquer ce dernier produit était le réarrangement de Gatterman. Or, nous croyons qu'il est plus probable que l'amine aromatique substituée provienne d'une attaque nucléophile sur un intermédiaire quinonique formé par la déshydratation de l'hydroxylamine principalement (voir le schéma 34).

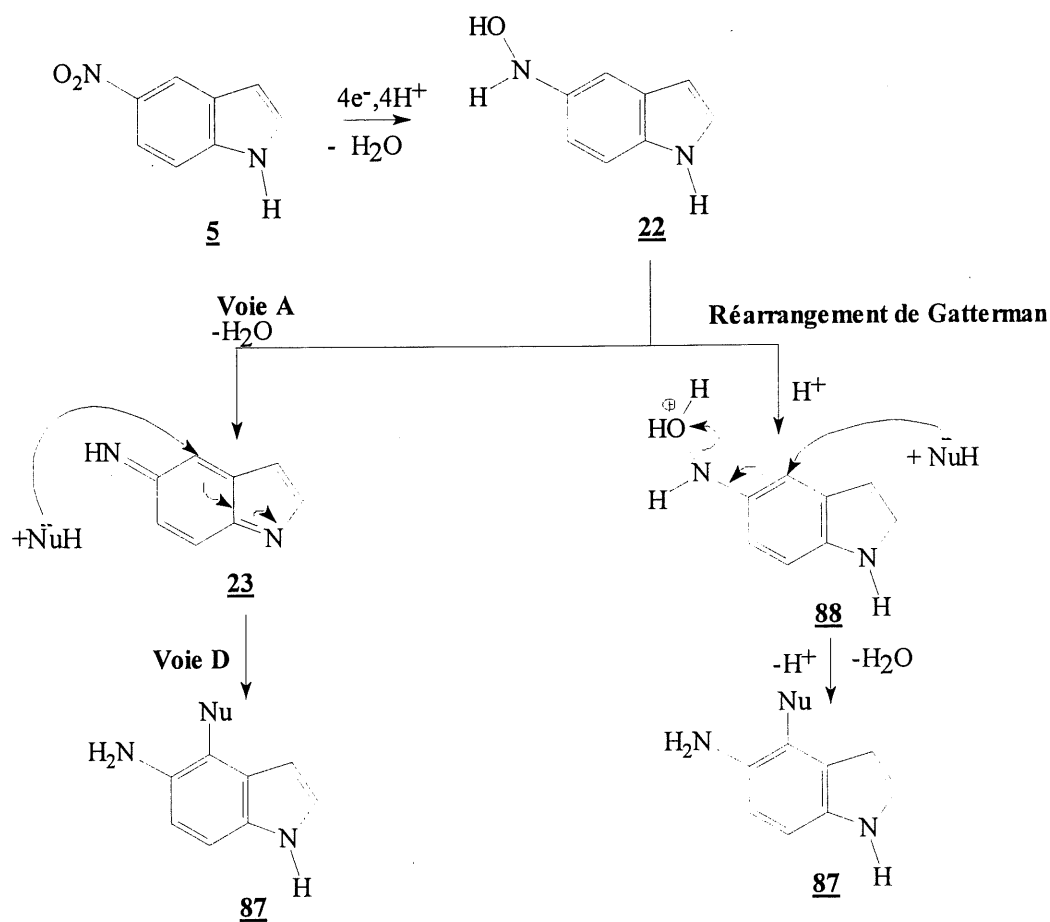


Schéma 34

Le fait que nous obtenions un aminoindole substitué même dans les milieux basiques à la température ambiante nous fait penser que le mécanisme que nous proposons (déshydratation de l'arylhydroxylamine en intermédiaire quinonique) est plus à même d'expliquer les résultats que nous avons obtenus que le réarrangement de Gatterman.

Il faut aussi remarquer que l'attaque d'un nucléophile sur l'intermédiaire quinonique **23** est régiospécifique. Les calculs de modélisation moléculaire, suggèrent que cette attaque pourrait être régiospécifique aussi sur les intermédiaires quinoniques résultants de la réduction des autres isomères du nitroindole. Il faudra, bien sûr, réaliser les électrolyses préparatives pour s'en assurer.

Les deux principales suggestions que nous voulons faire quant à la poursuite de ce travail sur les nitroindoles sont les suivantes. Tout d'abord, puisqu'il semble que l'attaque nucléophile sur des intermédiaires quinoniques donne de bons résultats, il faudrait multiplier le nombre de nucléophiles, de milieux utilisés pour tenter d'obtenir les combinaisons ayant le plus de chances d'avoir un réel intérêt synthétique. Et il serait très intéressant de trouver une façon de prouver de façon définitive l'existence et l'importance des intermédiaires quinoniques dans ce type de réduction. Le piégeage de l'intermédiaire quinonique par une réaction de type Diels-Alder serait une possibilité à examiner, d'autres solutions sont peut-être envisageables.

Cette étude est certainement un premier pas vers une meilleure compréhension et surtout une meilleure utilisation des possibilités de synthèse qu'offre la réduction électrochimique des nitroindoles. Mais il reste de nombreuses questions à résoudre et sûrement d'intéressantes découvertes à faire!

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Remarques générales

Pour l'ensemble des résultats qui vont vous être présentés dans ce mémoire, nous avons utilisé neuf milieux réactionnels différents. Ils sont tous de type hydroalcoolique. En effet, tous les électrolytes-suppôts sont préparés à base d'un mélange d'eau et de méthanol dans des proportions de 7 et 93% en poids respectivement. Tous les solvants utilisés sont préalablement distillés (79). Les pH des électrolytes sont mesurés à l'aide d'un pH-mètre de marque Sargent-Welch, de modèle 6000. Les pH mesurés ne sont pas exacts parce qu'ils sont mesurés par rapport à l'électrode de verre, comme si les solutions que nous utilisons étaient purement aqueuses. Il existe des techniques relativement complexes pour mesurer les pH exacts des solutions hydroalcooliques. Il a été démontré que l'augmentation du pH d'une solution hydroalcoolique par rapport à celui au pH-mètre conventionnel est constante si la température et la proportion de méthanol sont constants (80,81). Les solutions hydroalcooliques qui contiennent 93% de méthanol ont un pH d'environ une unité et demie supérieur à celui déterminé avec un pH-mètre conventionnel. Comme nous travaillons toujours à température ambiante et que la proportion de méthanol est la même pour toutes les solutions, la différence entre le pH lu et le pH réel est la même pour tous les milieux. Les pH des différentes solutions ne sont pas exacts mais la différence entre les pH des différentes solutions est exacte. Nous avons donc une échelle relative de solutions allant des milieux acides à basiques.

La composition des solutions utilisées est présentée dans le tableau 22. Pour alléger le texte, nous utiliserons la valeur du pH de la solution ou l'abréviation correspondante pour désigner les divers milieux pour la suite de ce travail.

Tous les produits utilisés pour fabriquer ces solutions ont été achetés chez Aldrich ou BDH. Le nitrobenzène, le 4 et le 5-nitroindole 4, 5 ont été acheté chez Aldrich. Le 6 nitroindole 6 a été acheté chez Pfaltz and Bauer. Le 7-nitroindole 7 a été préparé selon la méthode de Somei et collaborateurs (80) que nous avons dû quelque peu modifier pour améliorer les rendements. Les détails de la technique utilisée seront expliqués dans une section ultérieure de cette partie expérimentale.

Tableau 22 Composition des solutions utilisées pour l'étude des nitroindoles 4, 5, 6, 7.

pH	Abréviation	Composition
0,3	HCl	Acide chlorhydrique 0,15 M
0,3	HBr	Acide bromhydrique 0,15 M
0,5	H ₂ SO ₄	Acide sulfurique 0,15 M
3,5	Pyr/HCl	Pyridine 0,30 M/ Acide chlorhydrique 0,15 M
3,5	Pyr/HBr	Pyridine 0,30 M/ Acide bromhydrique 0,15 M
3,5	Pyr/ H ₂ SO ₄	Pyridine 0,30 M/ Acide sulfurique 0,15 M
6,5	AcOH/AcONa	Acide acétique 0,54 M/ Acétate de sodium 0,37 M
9,8	PAP/HCl	<i>p</i> -Aminopyridine 1,2 M/ Acide chlorhydrique 0,15 M
13,5	KOH	Hydroxyde de potassium 0,15 M

ÉTUDES ÉLECTROCHIMIQUES

Polarographie

La polarographie est effectuée dans une cellule de 100 mL (voir figure 14). La solution est dégazée à l'aide d'un bullage continu d'argon. Le produit à analyser est ajouté à l'électrolyte support à partir de solutions mères. Les solutions mères sont préparées à l'aide de 40,2 mg du produit à analyser dissous dans 100 mL de la solution choisie. On ajoute 10 mL de cette solution à 90 mL de l'électrolyte support, directement dans la cellule polarographique. La concentration de produit à analyser est toujours de 0,25 mM. La hauteur de la colonne de mercure est de 38 cm. Cette colonne de mercure est terminée par un capillaire (Wilma Precision Bore) de diamètre interne de 0,762 mm et de diamètre externe de 5 mm. Ce capillaire est la cathode à goutte tombante de mercure de notre montage. Le débit de mercure est de 0,8 mg/s. Le temps de vie de la goutte est contrôlé par un dispositif à marteau. Il est fixé à deux secondes. L'électrode de référence est une électrode au calomel saturé commerciale et l'électrode auxiliaire est une tige de carbone vitreux de 15 cm de long et de 3 mm de diamètre.

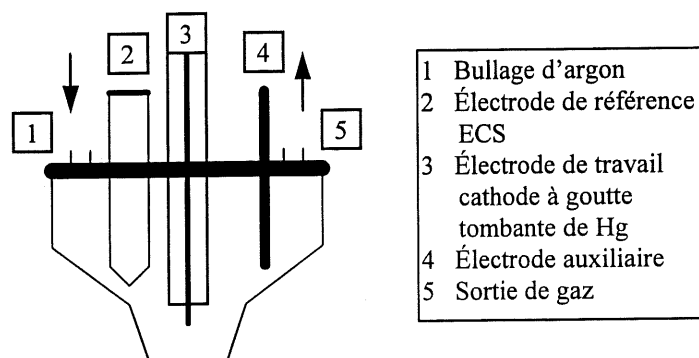


Figure 14 Schéma de la cellule utilisée en polarographie.

La vitesse de balayage est de 2 mV/s dans tous les cas. Lorsque nécessaire, nous avons ajouté à l'électrolyte-support quelques gouttes d'un surfactant, le Triton X-100 0,2%. C'est à dire dans les milieux où avant l'ajout du surfactant nous observions des maxima d'adsorption. Le surfactant utilisé n'a pas d'effet sur l'adsorption des produits sur la cathode. L'appareillage utilisé est un polarographe de marque Polarographic Analyzer (PAR)TM model 174 couplé à

une table traçante EG&G Princeton Applied Research model RE0089. Nous avons utilisé le mode "Sample DC". C'est à dire que l'appareil n'enregistrait que le courant associé aux dernières millisecondes avant la chute de la goutte. Cette méthode de travail élimine les erreurs dues au temps de parcours du crayon de la table traçante.

Voltammétrie cyclique

La voltammétrie cyclique est effectuée dans une cellule de 10 mL (voir figure 15).

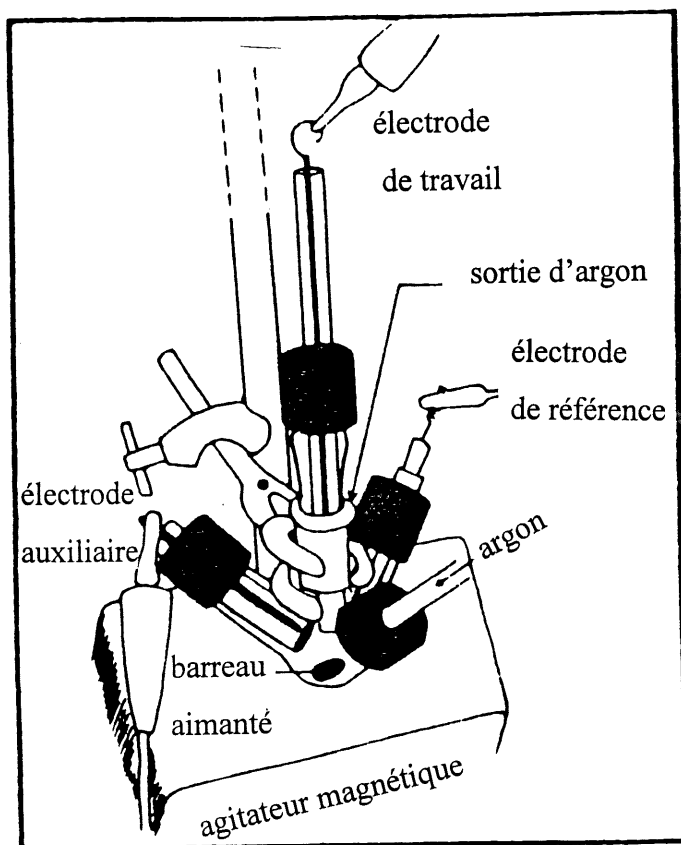


Figure 15 Schéma de la cellule utilisée en voltammétrie.

La solution est dégazée à l'aide d'un bullage d'argon avant l'acquisition des données. La produit à analyser est ajouté à l'électrolyte support à partir de solution mères. Les solutions

mères sont préparées à l'aide de 7,2 mg du produit à analyser dissous dans 25 mL de la solution choisie. Le tout est préparé dans une fiole jaugée de 25 mL. On ajoute 1 mL de cette solution à 6 mL de l'électrolyte-support, directement dans la cellule volammétrique. La concentration de produit à analyser est toujours de 0,25 mM. L'électrode de travail est une électrode à goutte pendante de mercure de marque Metrohm E410. La siliconisation du capillaire est décrite en détail plus loin dans cette partie expérimentale. Cette étape de préparation du capillaire est nécessaire pour que la goutte de mercure reste bien au bout du capillaire. Le remplissage de l'électrode est fait sous vide. Nous plaçons environ 2 mL de mercure dans un tube en verre terminé par un joint rodé et muni d'un réservoir (voir figure 16). Nous plaçons l'électrode dans ce tube de façon à ce que le bout du capillaire trempe dans le mercure et que le tout soit étanche. Nous branchons le tout sur la pompe à vide après avoir fait passer le mercure dans le réservoir de façon à faire la vide à l'intérieur du capillaire.

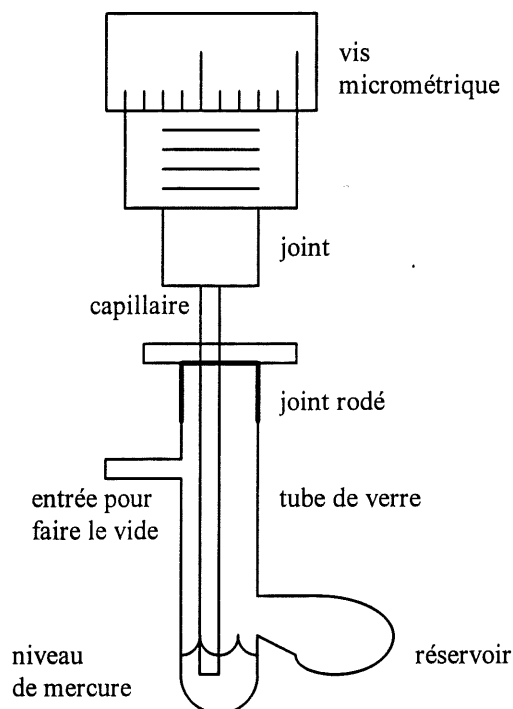


Figure 16 Schéma de l'électrode à goutte pendante de mercure Metrohm E410 et de son tube à remplissage.

L'électrode doit demeurer brancher à la pompe durant au moins une heure. Durant toute cette opération, la vis micrométrique de l'électrode doit être en position d'ouverture maximale. Après une heure ou plus, il faut basculer l'électrode pour que l'extrémité du capillaire trempe dans le mercure, ensuite nous enlevons le tube que relie le tube de verre et la pompe à vide très lentement. Le mercure comble le vide créé à l'intérieur du capillaire et l'électrode est prête à être utilisée. Les gouttes utilisées correspondent chacune à trois graduations de la vis micrométrique. À chaque nouvelle mesure, nous utilisons une nouvelle goutte. La chute de la goutte précédente est provoquée par un petit choc donné du bout des doigts sur le sommet de la vis micrométrique. Il faut bien s'assurer que de l'air ou de la solution n'entre pas dans le capillaire à ce moment sinon le capillaire n'est plus parfaitement siliconisé et les gouttes ne sont plus reproductibles.

L'électrode de référence est une électrode que nous avons fabriquée selon la méthode de Beaulieu (83). Cette électrode est constituée d'un tube de verre dur (préférentiellement du Pyrex) de 4 mm de diamètre. Au bout de ce tube, il y a une fissure dans du verre mou. Pour créer ces fissures, il faut introduire un petit tube de verre mou dans le tube de Pyrex. Ensuite, il faut faire fondre le tube mou à l'intérieur du tube de Pyrex. En refroidissant rapidement le tout, nous fermons une extrémité du tube tout en créant des microfissures au bout du tube. Celles-ci sont dues à la différence entre les vitesses de refroidissement des types de verre différents. Ces fissures permettent d'avoir une microfuite, ce qui est nécessaire pour la conduction électrique. Nous introduisons dans ce tube une solution diluée de KCl, (environ 5% dans l'eau distillée). Dans cette solution, nous faisons tremper une tige d'argent sur laquelle nous avons électrodéposé des ions chlorures. L'électrodéposition se fait très simplement en faisant tremper la tige d'argent dans une solution saturée de NaCl dans l'eau distillée. La tige d'argent et une autre tige métallique en guise de contre électrode sont branchées à une pile 9 volts commerciale. Cette électrode de référence maison lorsque nous utilisons la concentration

correcte de KCl, a un potentiel presque identique à celui d'une électrode au calomel saturé commerciale, tout en étant de dimensions plus modestes. Avant chaque mesure, le potentiel de notre électrode maison était comparé à celui d'une électrode au calomel saturé en les branchant toutes les deux sur un voltmètre. La différence de potentiel mesuré entre les deux électrodes variait entre -5 mV et 5 mV. L'électrode auxiliaire est une tige de carbone vitreux de 15 cm de long et de 3 mm de diamètre. La vitesse de balayage varie de 100 mV/s à 500 mV/s dans tous les cas. L'appareillage utilisé est un potentiostat de marque Princeton Applied Research (PAR) modèle 273. Nous n'avons pas appliqué de correction pour tenir compte de la résistance de la solution. Les voltamogrammes ont été obtenus et traités à l'aide du logiciel IBM M270.

Siliconisation du capillaire de l'électrode de voltammétrie cyclique

Pour siliconiser le capillaire de l'électrode à goutte pendante, il faut utiliser le tube de remplissage. Tout d'abord, il faut démonter l'électrode pour ne garder que le capillaire. En se servant du tube de remplissage et d'une trompe à eau pour faire le vide on fait passer 20 gouttes de HCl et ensuite 20 gouttes de méthanol. Nous laissons sécher le capillaire. Ensuite on prépare une solution à 5% en poids de diméthylchlorosilane dans le CCl₄. Nous plaçons 2 mL de cette solution dans le tube de remplissage. Nous laissons tremper environ 0,5 cm du bas du capillaire dans cette solution pour une heure. Nous aspirons la solution contenu dans le capillaire en rétablissant la vide sur le tube de remplissage. Nous plaçons le capillaire dans l'étuve toute la nuit à une température inférieure à 65°C mais supérieure à 50°C.

Électrolyses préparatives

Les électrolyses préparatives ont été effectuées dans une cellule à deux compartiments représentée à la figure 17. De plus, elles sont effectuées en mode potentiostatique. La

cathode est une nappe de 5 mL de mercure déposée au fond du compartiment cathodique de la cellule qui a 3 cm de diamètre. Le mercure utilisé est nettoyé selon la procédure décrite dans le mémoire de Mailhot (84). L'électrode auxiliaire est une grille de platine de 2,5 cm de diamètre et de 3 cm de hauteur. L'électrode de référence est notre électrode maison qui a le même potentiel que celui de l'électrode au calomel saturé que nous avons décrite dans la partie expérimentale pour la voltammétrie cyclique.

La procédure générale est la suivante. Nous assemblons la cellule tel qu'illustrée à la figure 17. Nous plaçons 45 mL d'électrolyte support dans le compartiment cathodique. Nous plaçons environ 5 mL du même électrolyte dans le compartiment anodique. Dans le cas des électrolytes contenant des ions chlorures et des ions bromures (HCl, HBr, Pyr/HCl et Pyr/HBr), nous utilisons un anolyte différent du catholyte. Pour les catholytes acides HCl et HBr, la solution H_2SO_4 est utilisée comme anolyte. De la même façon quand les solutions Pyr/HCl et Pyr/HBr sont les catholytes, nous utilisons la solution Pyr/ H_2SO_4 comme anolyte. Nous prenons cette précaution pour éviter l'oxydation des ions chlorures ou bromures à l'anode.

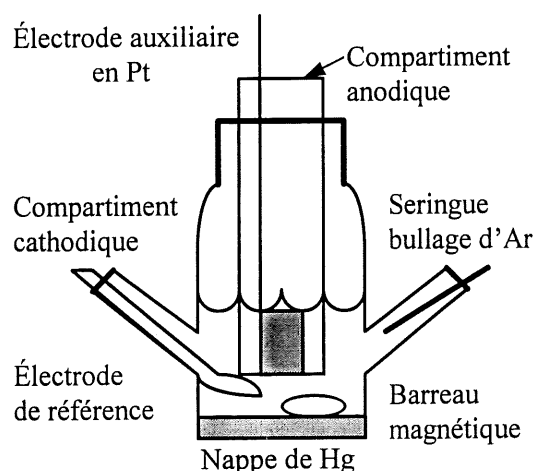


Figure 17 Cellule à compartiment et nappe de mercure utilisée pour les électrolyses préparatives.

Les deux compartiments sont séparés par un verre fritté de porosité fine. La solution est immédiatement placée sous un bullage d'argon. Nous procédons d'abord à une pré-électrolyse. La solution est placée au potentiel qui sera utilisé pour l'électrolyse du produit étudié jusqu'à ce que le courant soit inférieur à 1 mA ce qui correspond à la valeur du courant résiduel. Le potentiel utilisé est d'environ 300 mV supérieur au potentiel de pic observé pour obtenir un courant d'électrolyse suffisant pour que l'électrolyse ne dure qu'entre cinq et dix heures. Lorsque la pré-électrolyse est terminée, nous ouvrons le circuit. Nous ajoutons 45 mg de 5-nitroindole (**5**), ce qui correspond à une concentration de 6,2 mM. Nous attendons cinq minutes pour s'assurer que le 5-nitroindole (**5**) est totalement dissous. Nous remettons ensuite la solution sous tension pour débiter l'électrolyse. L'électrolyse est terminée lorsque le courant est revenu à la valeur du courant résiduel.

Pour réaliser les électrolyses préparatives, nous avons utilisé un potentiostat ECS 410, un coulomètre ECS 640 et un multimètre BK Precision 2830, tous branchés en série.

Une fois l'électrolyse terminée, nous récupérons le catholyte dans un bécher de 150 mL. La cellule est lavée trois fois à l'eau et trois fois au méthanol et les résidus de ces lavages sont ajoutés au catholyte. Le pH de la solution est mesuré et ajusté à un pH d'environ 12, si nécessaire, par l'ajout de quelques millilitres (entre 2 et 5 mL) d'une solution de NaOH (hydroxyde de sodium) 1M. Dans le cas des électrolyses en milieu AcOH/AcONa, la procédure de lavage est la même mais le pH est ajusté à environ 7 à l'aide de 20 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ (bicarbonate de sodium). Une fois que le pH a été ajusté, une grande partie du méthanol est évaporé sur l'évaporateur rotatif pour permettre une extraction plus efficace. La solution restante après l'évaporation est extraite en continu à l'éther durant 24 heures. La fraction organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium. La dernière étape pour récupérer le produit brut de l'électrolyse est l'évaporation de l'éther.

Tous les produits bruts ont été analysés à l'aide d'un chromatographe en phase vapeur de marque HP 5890 Series couplé à un spectromètre de masse ayant un détecteur HP 5971 Mass Selective (CPV-SM). De plus, les produits ont aussi été analysés par spectroscopie RMN ^1H (résonance magnétique nucléaire du proton). Les spectres de résonance magnétique ont été acquis dans le méthanol ou l'acétone deutérés pour les produits bruts et dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO) deutéré pour les produits purifiés avec un appareil Bruker AC-300. Les pics du méthanol, de l'acétone ou du DMSO deutérés ont été utilisés comme référence interne. Les produits des électrolyses ont généralement été dosés par RMN. Pour chaque dosage, deux spectres RMN ^1H ont été pris. Le premier a été acquis à une résolution de 16 K et un temps de relaxation de une seconde, le second à une résolution de 32 K et temps de relaxation de 1,5 s. Les intégrales sont calculées et ajustées de façon automatique par l'appareil. Il faut ajouter que les analyses spectrales ont été faites en se basant sur la littérature (76), en particulier sur une étude spécifique d'indoles substitués en position 5 (77,78). Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi et aucune correction n'a été apportée. Les spectres de masse et les masses exactes ont été obtenus sur un appareil VG modèle ZAB-2F. Les spectres infrarouges ont été pris entre deux disques de NaCl sur un appareil Perkin-Elmer 1600 Series FTIR. Lorsque des séparations ont été nécessaires nous avons utilisé les techniques chromatographiques usuelles. La chromatographie sur couche mince (CCM) a été faite sur des plaques de 0,25 mm de gel de silice F-254 commerciales (E.M. Merck). La chromatographie sur plaques préparatives a été exécutée sur des plaques préparatives (20 * 20 cm) recouvertes de 1 mm d'épaisseur du même gel de silice commercial utilisé pour les CCM. La chromatographie éclair sur colonne a été effectuée selon la procédure de Clark-Still et collaborateurs (85) avec du gel de silice E.M. Science (groses des particules 0,04 à 0,061 mm). Lors des séparations nous avons utilisé de l'éther saturé en ammoniac pour défavoriser l'adsorption des amines sur le gel de silice. Les spectres des différents produits obtenus seront décrits et représentés en annexe.

Exemples types d'essais d'électrolyses

5-Nitroindole (**5**) dans le milieu Pyr/HCl

Dans la cellule représenté à la figure 17, nous avons placé 45 mL de la solution Pyr/HCl dans le compartiment cathodique avec au fond 5 mL de mercure. Dans le compartiment anodique nous avons mis environ 10 mL de la solution Pyr/H₂SO₄. La différence de potentiel mesuré entre l'électrode de référence «maison» et une électrode ECS commerciale est de -5,0 mV. Les électrodes sont branchées et la solution est mise sous tension pour la pré-électrolyse à un potentiel de -1,04 V pour une heure. Après la pré-électrolyse, le courant résiduel est de 0,5 mA. Les électrodes sont débranchées et nous ajoutons 45,6 mg de 5-nitroindole (**5**) dans le compartiment cathodique. Après 5 minutes le nitroindole est bien dissous et les électrodes sont remises sous tension. L'électrolyse dure 4 heures et demi et consomme 125 coulombs. Le courant au début de l'électrolyse est de 36 mA et à la fin de 0,5 mA. Le catholyte est récupéré dans un bécher de 100 mL. La cellule est lavée trois fois à l'eau et trois fois au méthanol. Les résidus de lavage sont ajoutés au catholyte. Le pH de la solution à la fin de l'électrolyse est de 3,8. Il est ajusté à 12 en ajoutant deux pipettes pasteur d'une solution de NaOH 1 M. La solution est placée dans un ballon sur l'évaporateur rotatif jusqu'à évaporation de la plus grande partie de la solution. La solution récupérée après avoir évaporé une grande partie du méthanol est extraite en continu à l'éther durant 24 heures. L'éther est séparé de la partie aqueuse à la fin de l'extraction en continu et est séché au sulfate de magnésium. Après filtration, l'éther récupéré est placé sur l'évaporateur en continu jusqu'à évaporation complète du solvant. Le poids de produit brut, sec, récupéré est 47 mg. Une partie du produit brut est dissous dans le méthanol pour prendre le spectre CPV-SM qui nous montre la présence de trois produits: le 4-chloro-5-aminoindole **91**, le 5-aminoindole **12** et le produit de substitution par la pyridine **95**. L'autre partie du produit brut est dissous dans le méthanol deutérié pour

prendre deux spectres RMN ^1H . Grâce aux intégrales nous obtenons les proportions des différents produits: 20% de 91, 23% de 12 et 57% 95. Ces proportions permettent de calculer les rendements de chacun des produits à partir du poids du produit brut: un rendement de 21% de 91, de 35% de 12 et 45% 95.

5-Nitroindole (5) dans le milieu KOH avec un équivalent de thiophénol

Dans la cellule représentée à la figure 17, nous avons placé 45 mL de la solution KOH dans le compartiment cathodique avec au fond 5 mL de mercure. Dans le compartiment anodique nous avons mis environ 10 mL de la même solution. La différence de potentiel mesurée entre l'électrode de référence «maison» et une électrode ECS commerciale est de -4,1 mV. Les électrodes sont branchées et la solution est mise sous tension pour la pré-électrolyse à un potentiel de -1,65 V pour 2H₂O. Après la pré-électrolyse, le courant résiduel est de 5 mA. Les électrodes sont débranchées et nous ajoutons 46,4 mg de 5-nitroindole (5) et un équivalent de thiophénol (30 μL) dans le compartiment cathodique. Après 5 minutes le nitroindole est bien dissous et les électrodes sont remises sous tension. L'électrolyse dure 3 heures et quart et consomme 178,4 coulombs. Le courant au début de l'électrolyse est de 88 mA et à la fin de 4 mA. Le catholyte est récupéré dans un bécher de 100 mL. La cellule est lavée trois fois à l'eau et trois fois au méthanol. Les résidus de lavage sont ajoutés au catholyte. Le pH de la solution à la fin de l'électrolyse est de 13,5. La solution est extraite 4 fois à l'éther. L'éther est séparé de la partie aqueuse à la fin de l'extraction et est séché au sulfate de magnésium. Après filtration, l'éther récupéré est placé sur l'évaporateur en continu jusqu'à évaporation complète du solvant. Le poids de produit brut, sec, récupéré est 54,7 mg. Une partie du produit brut est dissous dans l'acétone pour prendre le spectre CPV-SM qui nous montre la présence de deux produits: des traces de 5-aminoindole 12 et le 4-thiophénoxy-5-aminoindole 97. L'autre partie du produit brut est dissous dans l'acétone deutérié pour prendre deux spectres

RMN ^1H . Le spectre RMN ^1H du produit brut est identique à celui du produit 97 purifié par chromatographie sur colonne.

Techniques de purification

Le 4-bromo-5-aminoindole (89) et le 4-chloro-5-aminoindole (90) sont purifiés par sublimation à 120°C sous 0,5 mm de mercure.

Le produit substitué par la pyridine 95 est purifié par chromatographie éclair en utilisant comme solvant d'élution l'éther saturé d'ammoniac. Les rendements après séparation sont très mauvais (30%). Cela est dû à l'adsorption de ce type de molécule sur le gel de silice. Les produits 91 et 97 sont séparés de la même façon que le produit 95 et les mêmes remarques s'appliquent. Selon nous, la technique la plus efficace pour séparer ce genre de composés est la CLHP (chromatographie en phase liquide à haute performance). Malheureusement, à l'époque où cette étude a été réalisée, un tel équipement n'était pas disponible.

Tous les spectres (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et les calculs de la masse exacte), les caractéristiques spectrales et physiques des produits 89, 90, 91, 95 et 97 sont présentés en détail en annexe.

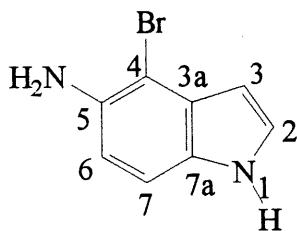
Synthèse du 7-nitroindole

La synthèse du 7-nitroindole comporte quatre étapes. Les intermédiaires et le produit final ont été identifiés par leur spectre RMN ^1H qui ont été comparés à ceux rapportés dans la littérature (82).

Les trois premières étapes sont décrites dans l'article de Somei et collaborateurs (82). La dernière étape a été remplacée par l'oxydation de la 7-nitroindoline par le dioxyde de manganèse dans le benzène tel que décrit par Pratt et collaborateurs (86).

ANNEXE

4-Bromo-5-aminoindole 89



Formule brute: $C_8H_7BrN_2$

Point de fusion expérimental: 140-142°C

Aspect physique: poudre blanche

IR (entre 2 disques de NaCl) (cm^{-1}): 3400 (NH_2), 3011-3000 (CH arom.), 1604 (C=C) 1218 (C-N).

RMN¹H, δ (ppm, DMSO- d_6), J(Hz): 4.68 (2H, s, NH_2), 6.13 (1H, t, H^3 , $J_{AB}=2,5$), 6.66 (1H, d, H^6 , $J_{CD}=8,4$), 7.12 (1H, d, H^7 , $J_{DC}=8,4$), 7.22 (1H, t, H^2 , $J_{BA}=2,7$), 11.0 (1H, s, NH).

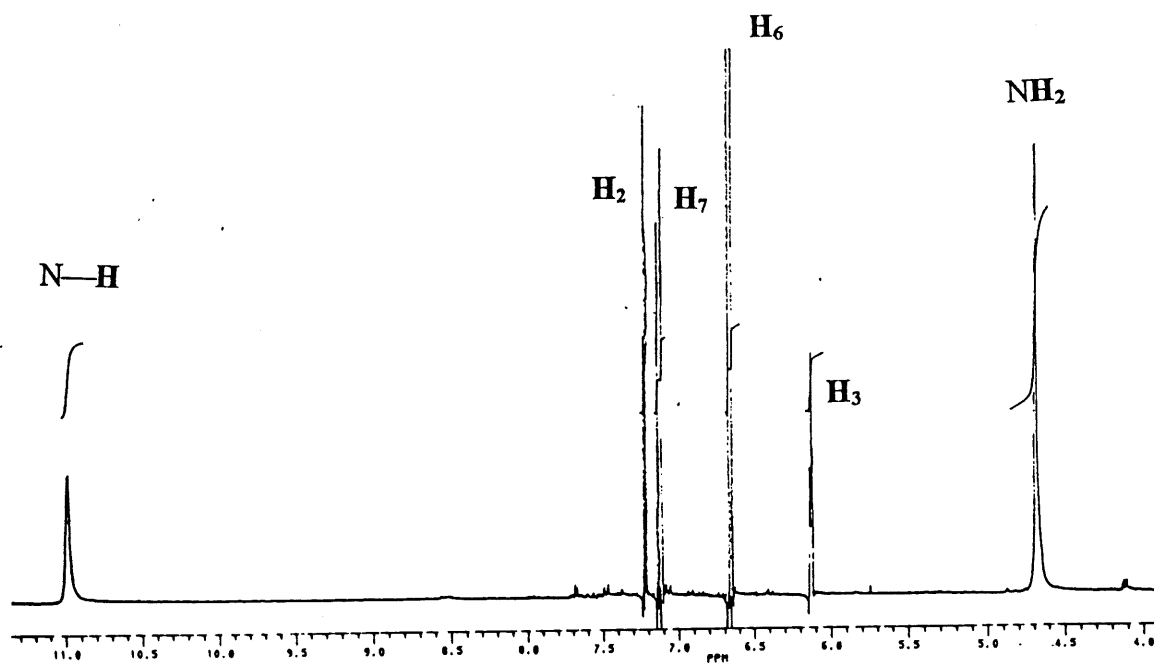
RMN¹³C, δ (ppm, DMSO- d_6): 99.9, 111.4, 112.1, 125.5 (CH arom.), 97.4, 128.7, 129.3, 138.2 (C quaternaire).

SM (m/e): 210 (M^+)

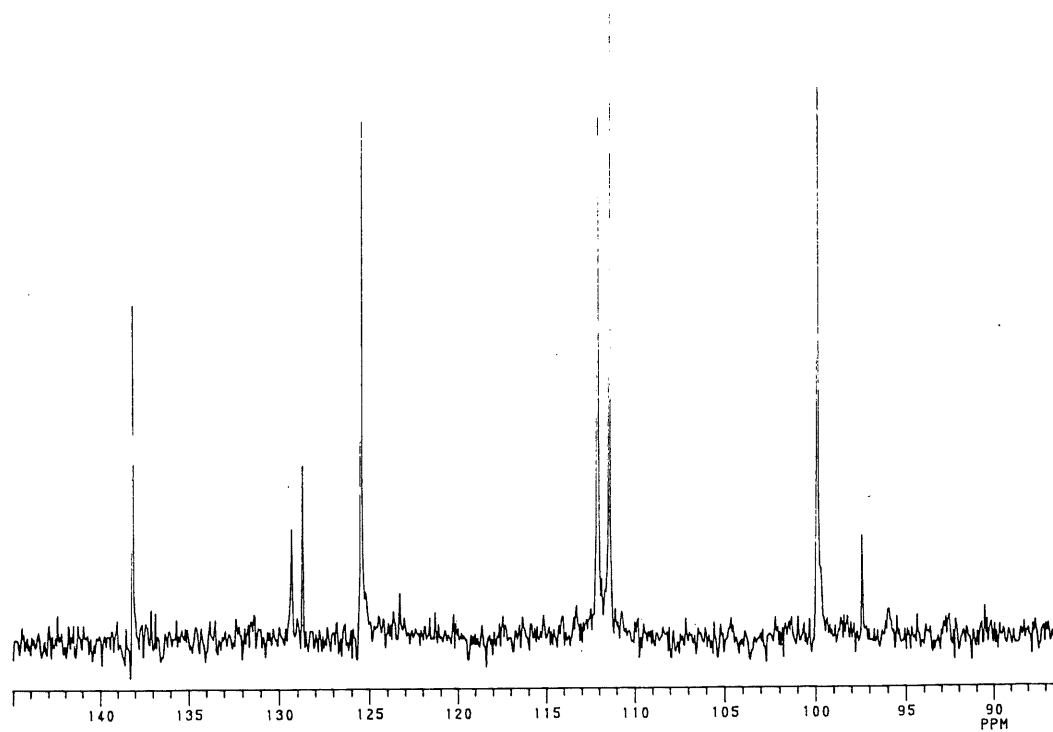
masse exacte calculée: 209.9793

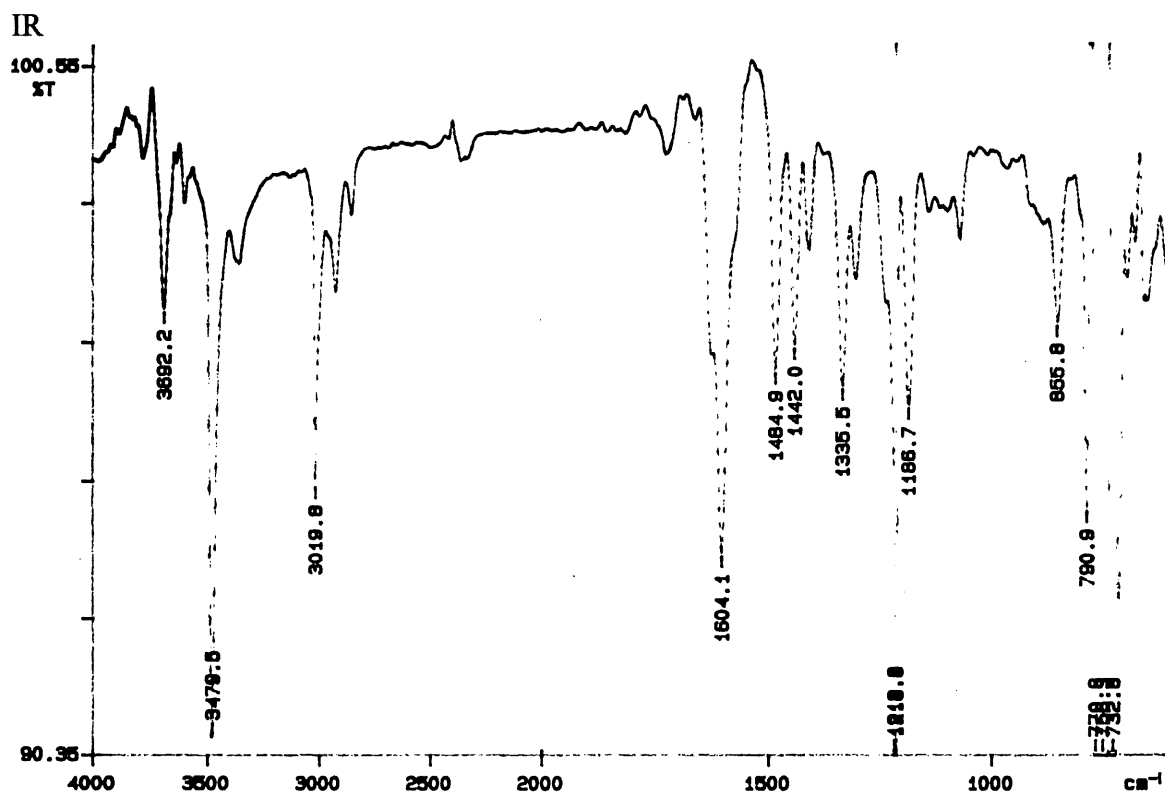
expérimentale: 209.9789

Spectre RMN ^1H

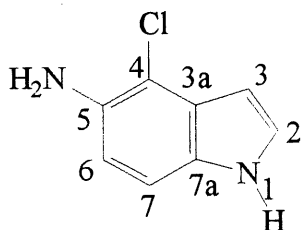


Spectre RMN ^{13}C





4-Chloro-5-aminoindole 90



Formule brute: $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2$

Point de fusion expérimental: $154\text{--}156^\circ\text{C}$

Aspect physique: poudre blanche

IR (entre 2 disques de NaCl) (cm^{-1}): 3480 (NH_2), 3020 (CH arom.), 1604 ($\text{C}=\text{C}$) 1219 ($\text{C}-\text{N}$).

RMN¹H, δ (ppm, DMSO-d₆), J(Hz): 4.71 (2H, s, NH₂), 6.20 (1H, t, H³, J_{AB}=2,5), 6.67 (1H, d, H⁶, J_{CD}=8,6), 7.11 (1H, d, H⁷, J_{DC}=8,4), 7.21 (1H, t, H², J_{BA}=2,8), 11.0 (1H, s, NH).

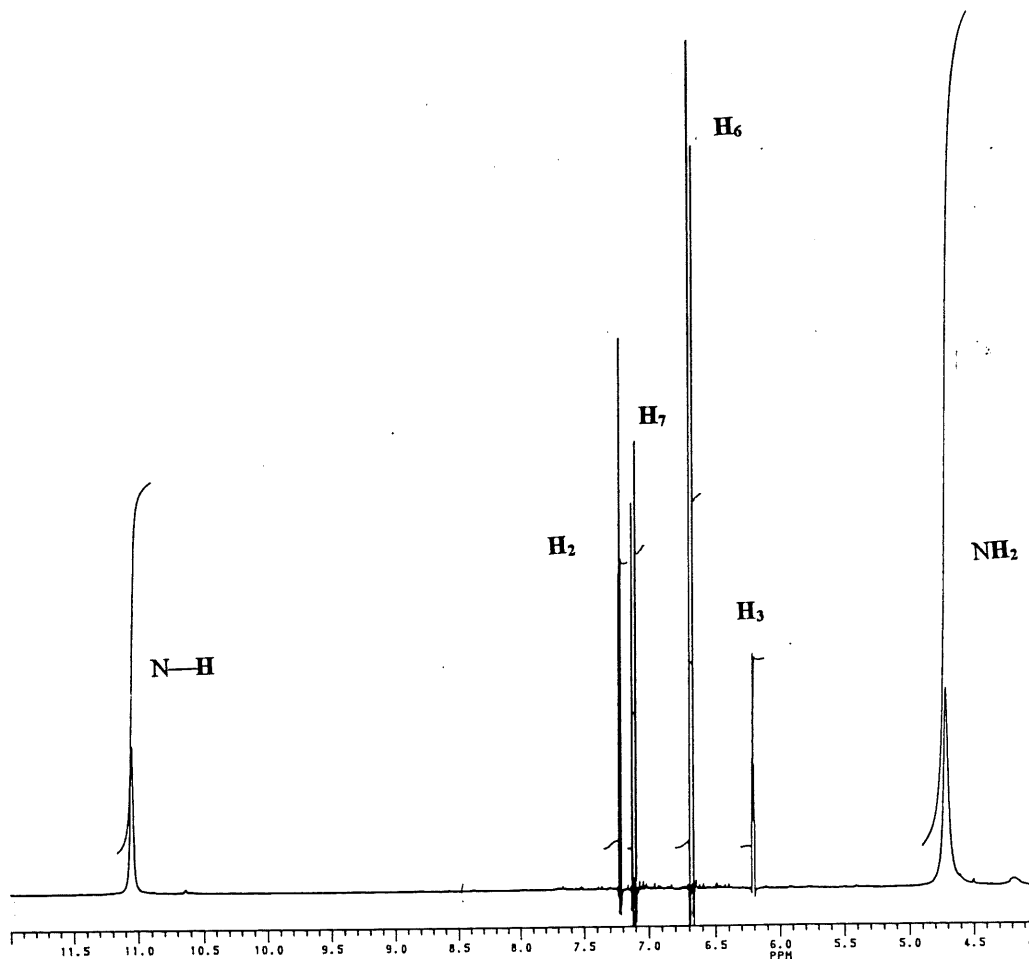
RMN¹³C, δ (ppm, DMSO-d₆): 98.1, 110.8, 112.2, 125.5 (CH arom.), 106.6, 126.8, 129.7, 136.9 (C quaternaire).

SM (m/e): 166 (M⁺)

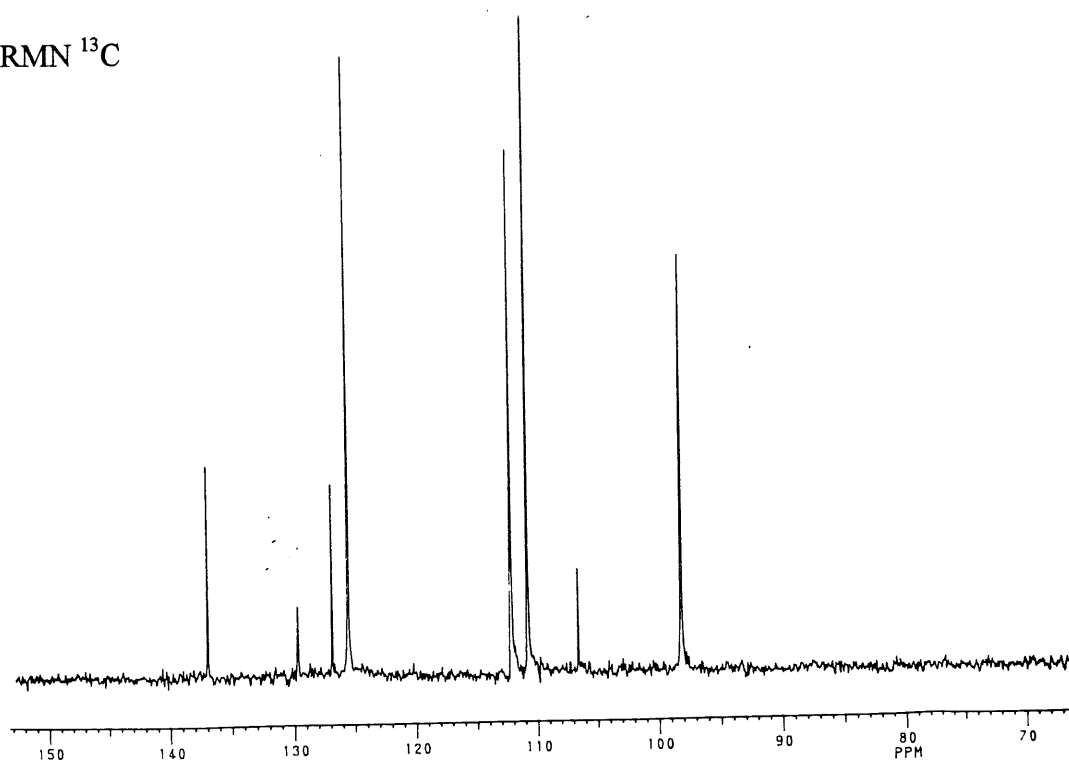
masse exacte calculée: 166.0298

expérimentale: 166.0292

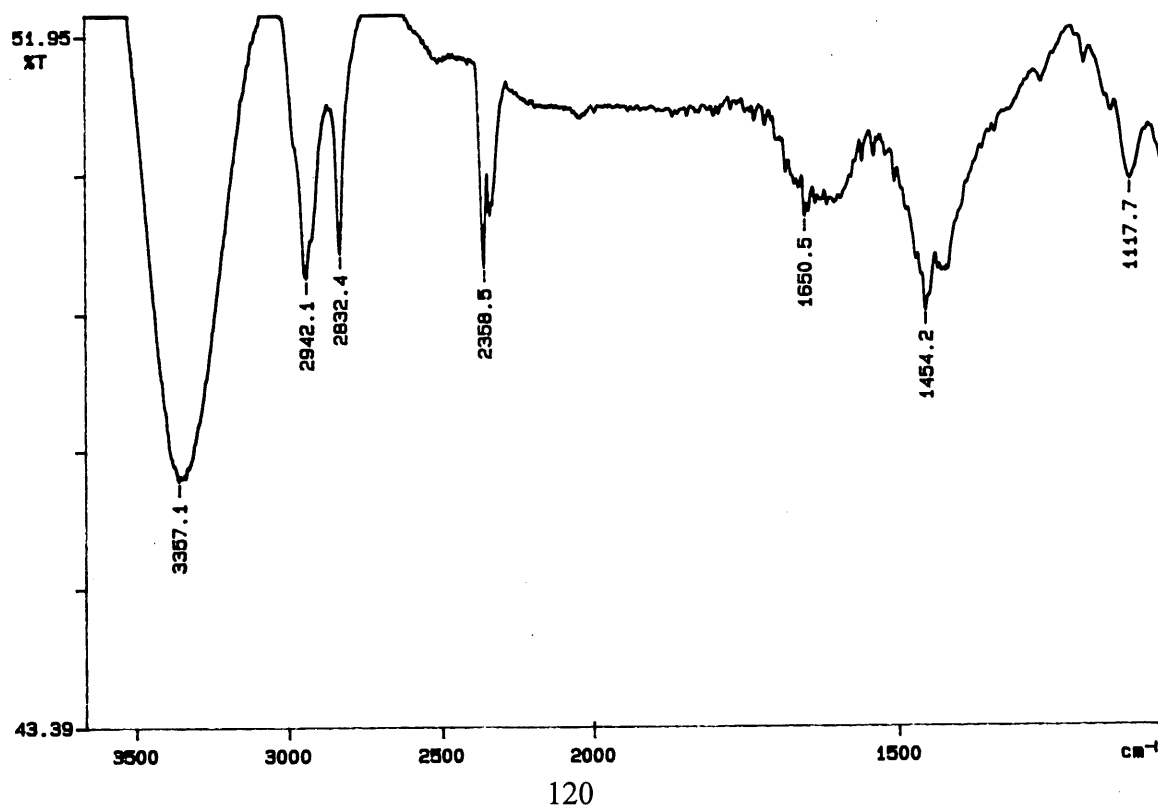
Spectre RMN ¹H



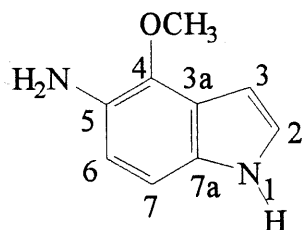
Spectre RMN ^{13}C



IR



4-Méthoxy-5-aminoindole 91



Formule brute: $C_9H_{10}ON_2$

Point de fusion expérimental: 132-133°C

Aspect physique: poudre rosé

IR (entre 2 disques de NaCl) (cm^{-1}): 3333 (NH_2), 3010 (CH arom.), 2943 (CH aliph.) 1450
(C=C) 1032 (C-O).

RMN¹H, δ (ppm, DMSO- d_6), J(Hz): 3.80 (3H, s, OCH₃) 4.16 (2H, s, NH₂), 6.27 (1H, t, H³,
 $J_{AB}=2,0$), 6.56 (1H, d, H⁶, $J_{CD}=8,0$), 6.86 (1H, d, H⁷,
 $J_{DC}=8,3$), 7.10 (1H, t, H² $J_{BA}=2,4$), 10.7 (1H, s, NH).

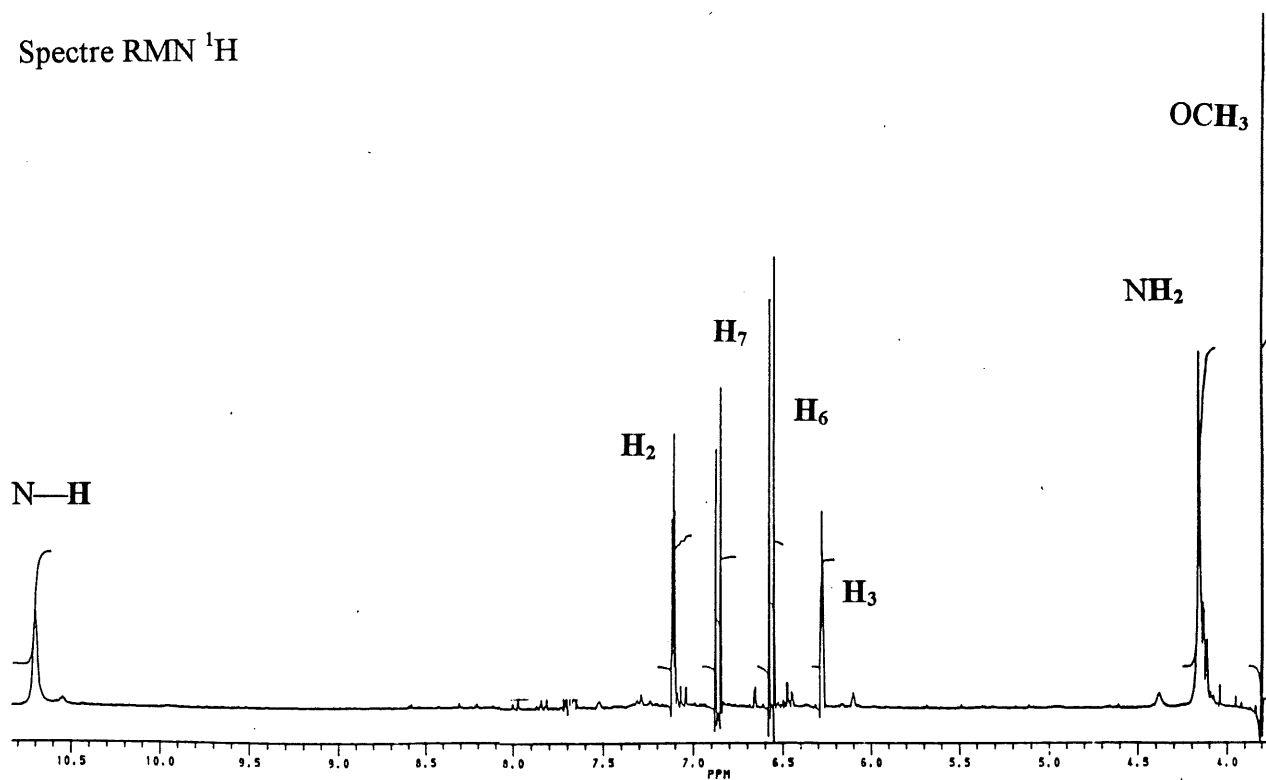
RMN¹³C, δ (ppm, DMSO- d_6): 58.5 (CH₃) 96.8, 106.4, 112.4, 124.0 (CH arom.), 120.8, 128.3,
131.3, 137.1 (C quaternaire).

SM (m/e): 162 (M^+)

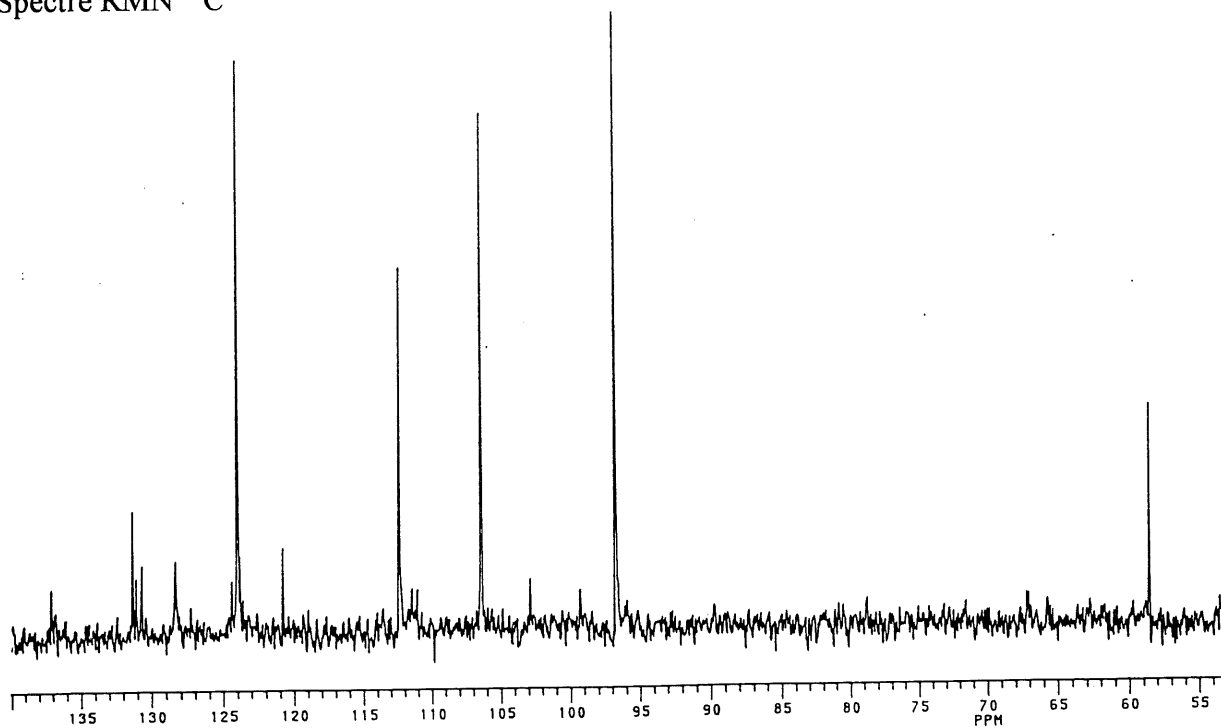
masse exacte calculée: 162.0793

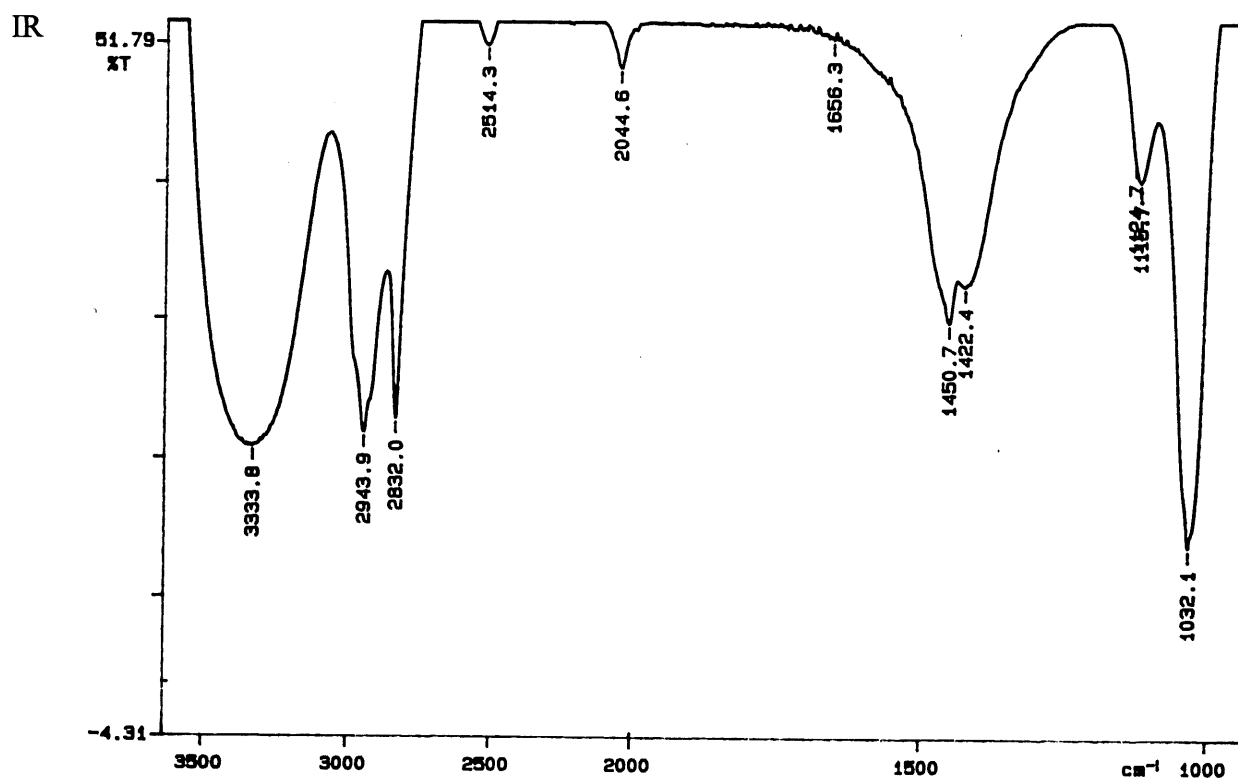
expérimentale: 162.0788

Spectre RMN ^1H

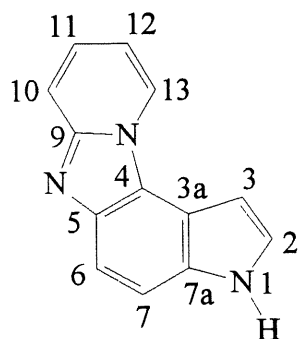


Spectre RMN ^{13}C





Pyridino-1,2-imidazo-4,5-[1H-indole] 95



Formule brute: $C_{13}H_9N_3$

Point de fusion expérimental: 106-108°C

Aspect physique: poudre jaune

IR (entre 2 disques de NaCl) (cm^{-1}): 3333 (NH), 3010 (CH arom.), 1450 (C=C) 1032 (C-N).

RMN¹H, δ (ppm, DMSO-d₆), J(Hz): 7.02 (1H, dd, H¹², J_{XA}=6,7, J_{XM}=1,2), 7.26 (1H, t, H³, J_{CD}=2,0), 7.44 (1H, dt, H¹¹, J_{MA}=9,2, J_{MB}=1,2), 7.55 (2H, m, H² et H⁶), 7.64 (1H, dd, H⁷, J_{ED}=8,8, J_{E-NH}=0,7), 7.69 (1H, dt, H¹⁰, J_{AM}=9,2, J_{AX}=1,1), 9.12 (1H, dt, H¹³, J_{AX}=6,9, J_{AM}=1,2), 11.8 (1H, s, NH).

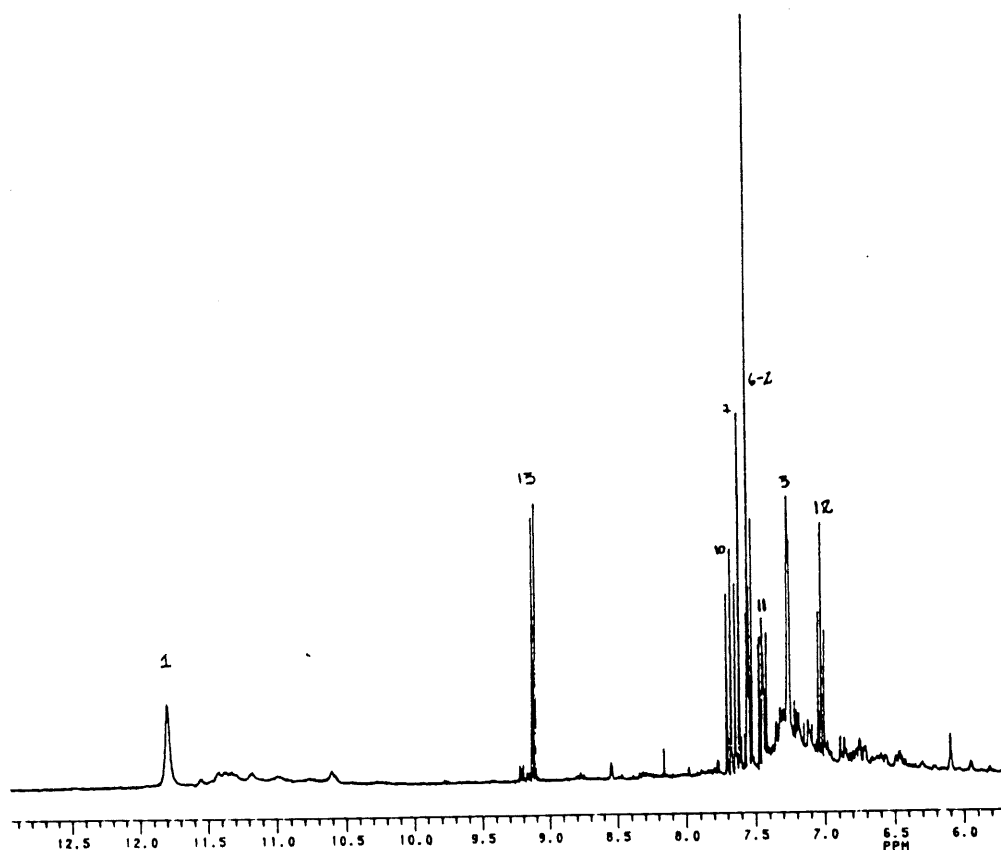
RMN¹³C, δ (ppm, DMSO-d₆): 98.0, 110.4, 111.5, 112.7, 116.8, 124.8, 126.5, 126.9 (CH arom.), 123.7, 131.8, 138.4, 145.0, 147.4 (C quaternaire).

SM (m/e): 207 (M⁺)

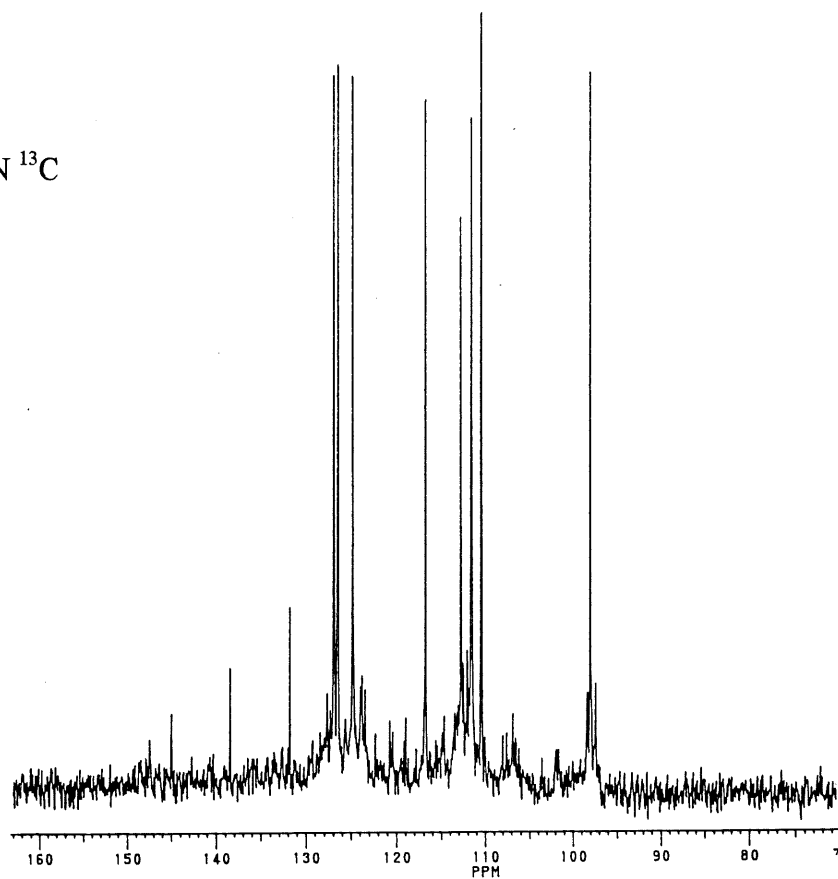
masse exacte calculée: 207.1000

expérimentale: 207.0789

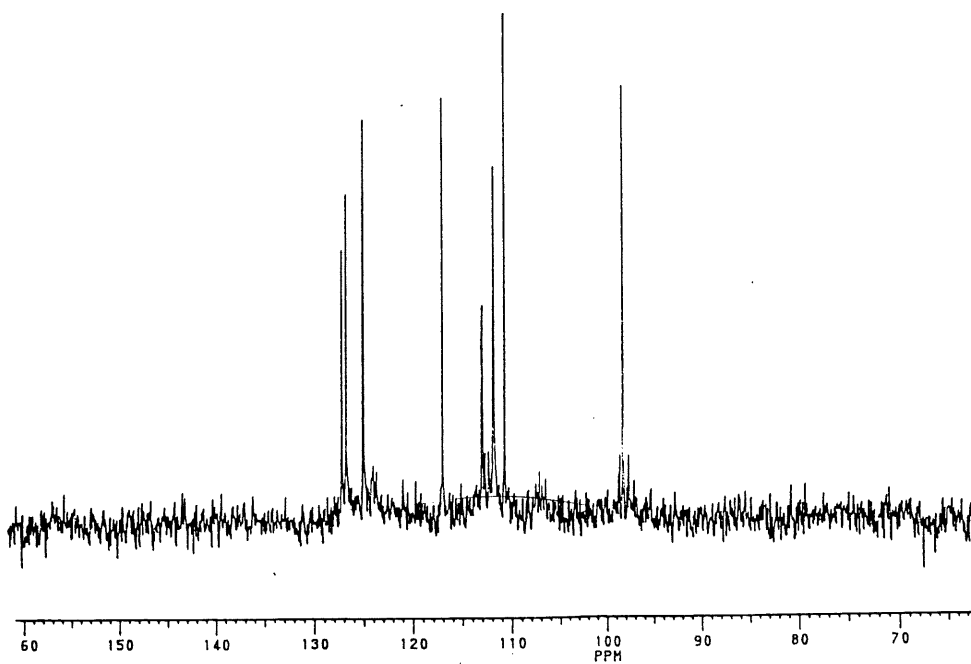
Spectre RMN ¹H

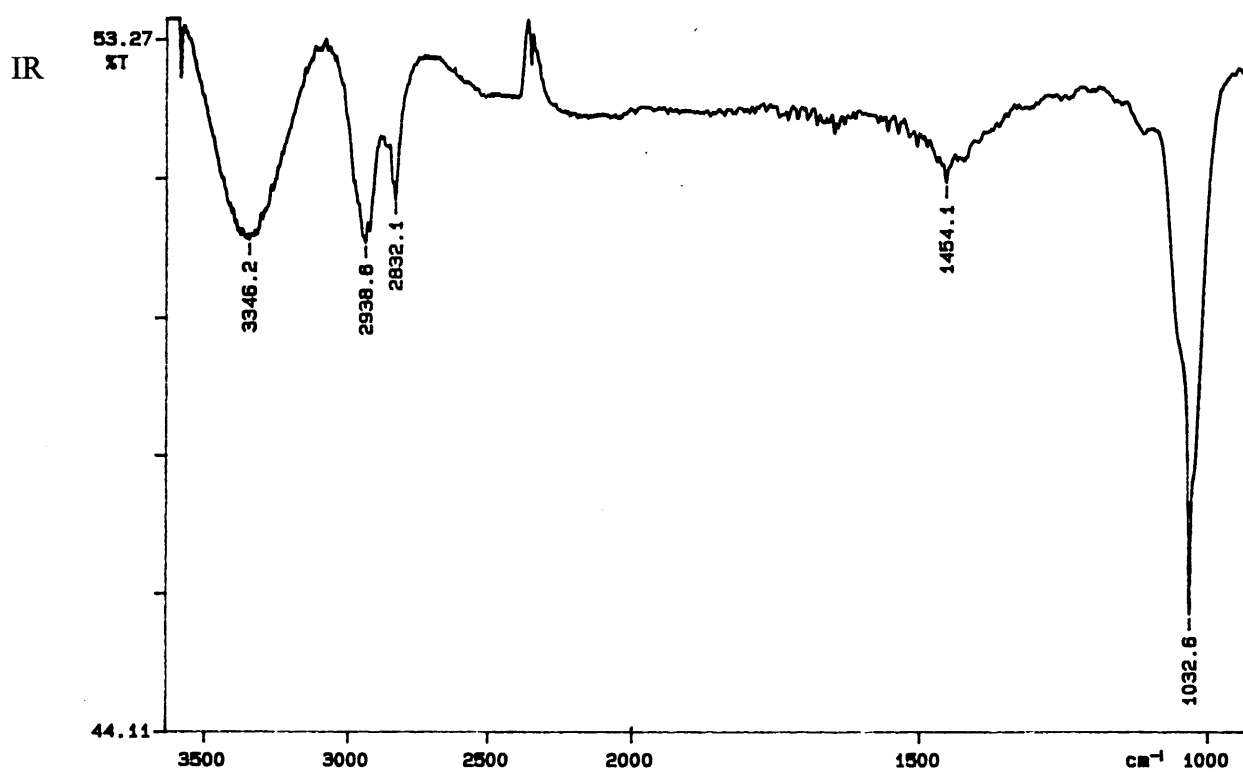


Spectre RMN ^{13}C

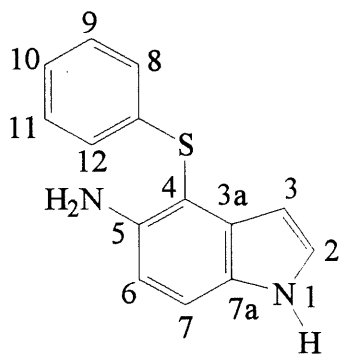


DEPT-90





4-Thiophénoxy-5-aminoindole 97



Formule brute: $C_{14}H_{12}SN_2$

Aspect physique: huile brune

IR (entre 2 disques de NaCl) (cm^{-1}): 3191 (NH_2), 3054 (CH arom.), 1614 ($C=C$), 1248 ($C-N$),
1191 ($C-S$).

RMN¹H, δ (ppm, Acétone-d₆), J(Hz): 4.69 (2H, s, NH₂), 6.34 (1H, d, H³, J_{AB}=2,2), 6.80 (1H, d, H⁶, J_{CD}=8,8), 7.05 (3H, m, H⁹⁻¹⁰⁻¹¹), 7.15 (2H, d, H⁸⁻¹², J_{EF}=7,2), 7.19 (1H, d, H², J_{BA}=2,4), 7.33 (1H, d, H⁷, J_{DC}=8,6), 10.1 (1H, s, NH).

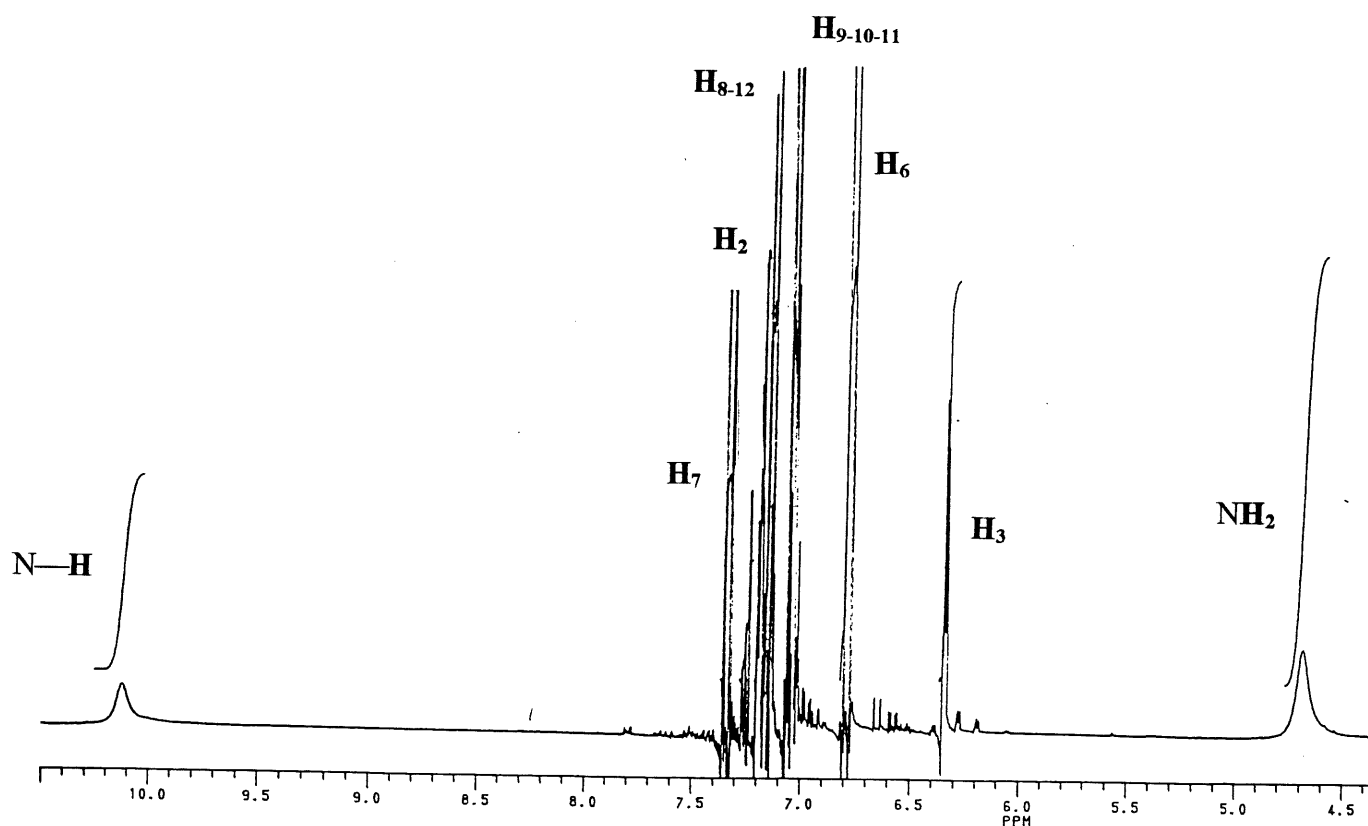
RMN¹³C, δ (ppm, Acétone-d₆): 101.3, 112.5, 115.3, 125.5, 126.1, 126.5, 129.5 (CH arom.), 125.7, 125.9, 129.3, 138.6, 145.4 (C quaternaire).

SM (m/e): 240 (M⁺)

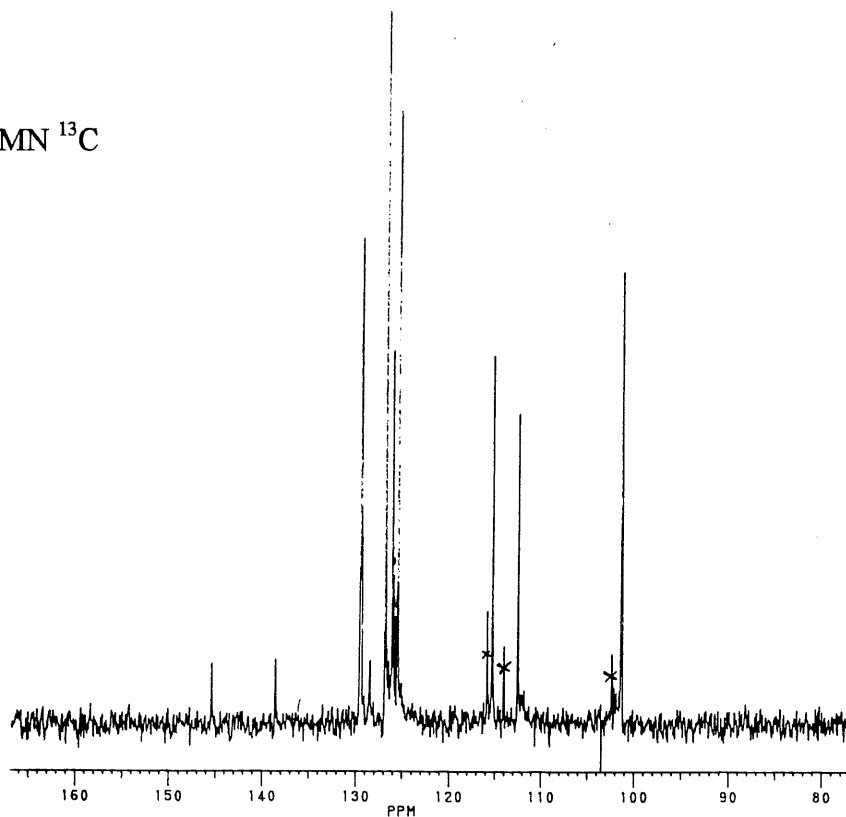
masse exacte calculée: 240.0721

expérimentale: 240.0719

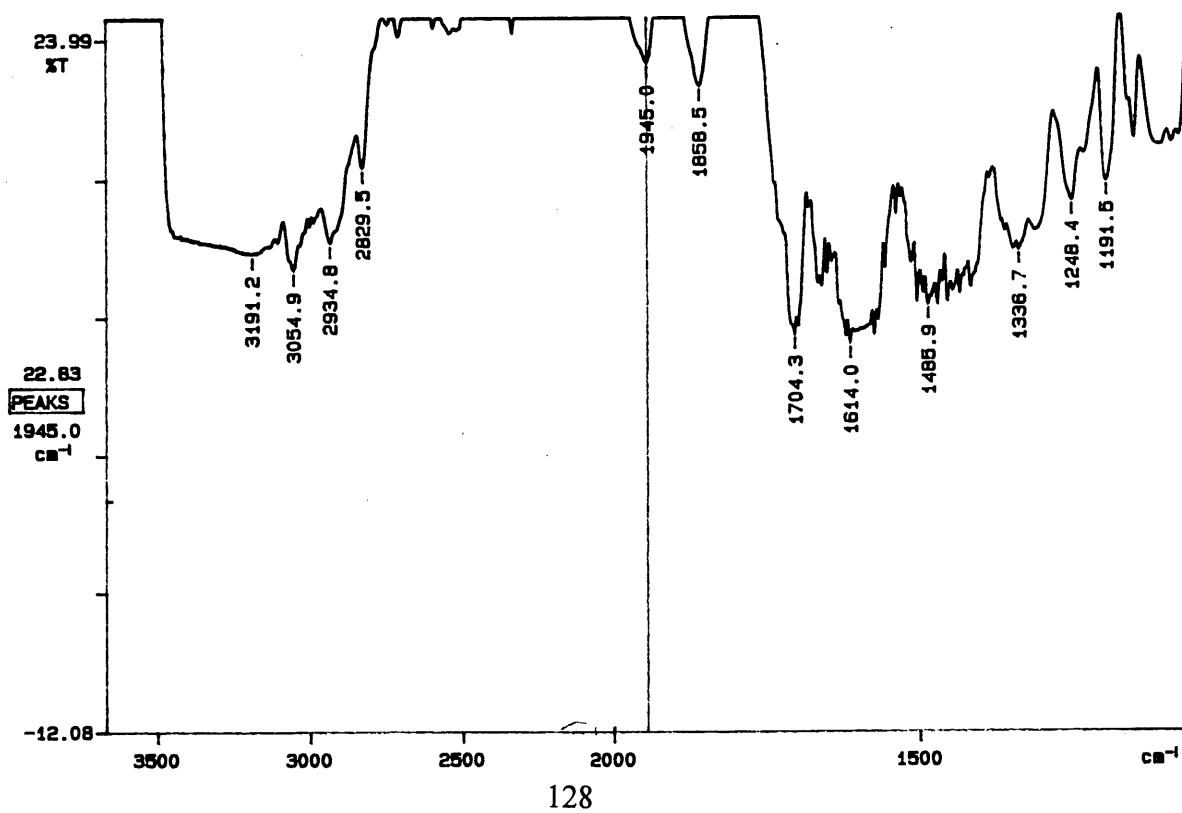
Spectre RMN ¹H



Spectre RMN ^{13}C



IR



BIBLIOGRAPHIE

1. T. FRANÇAIS-HABERT, M. PERSON et J.-M. MEUNIER. C.R. Acad. Sci. **283**, 175 (1976).
2. H. ANDREAN et A. JUNINO. Brevet Européen. 0 467 767 A1, (1991).
3. A. BAUDRY, A. JUNINO et H. RICHARD. Brevet Européen. 0 460 996 A1, (1991).
4. C.W. WHITEHEAD et C.A. WHITESITT. J. Med. Chem. **17**, 1298 (1974).
5. J. QUICK et B. SAHA. Tet. Lett. **35**, 8553 (1994).
6. Y.K. YEE, P.R. BERSTEIN, E.J. ADAMS, F.J. BROWN, L.A. CRONK, K.C. HEBBEL, E.P. VACEK, R.D. KRELL et D.W. SNYDER. J. Med. Chem. **33**, 2437 (1990).
7. I.T. FORBES et R.T. MARTIN. PCT Int. Appl. WO. 92/05170, (1992).
8. C.J. CATTANACH, A. COHEN et B. HEATH-BROWN. J. Chem. Soc. (C)., 1235 (1967).
9. J. GUILLAUME, C. DUMONT, J. LAURENT et L. NÉDÉLEC. European Journal Med. Chem. **22**, 33 (1987).

10. J. E. MACOR, B.L. CHENARD et R.J. POST. J. Org. Chem. **59**, 7496 (1994).
11. M.Z. WRONA, S. SINGH et G. DRYHURST. J. Electroanal. Chem. **382**, 41 (1995).
12. .F. HABER. Z. Electrochem. **4**, 506 (1898).
13. K. KANEDA, H. KUWAHARA et T. IMANAKA. J. Mol. Catal. **88**, 267 (1994).
14. G.W. GRIBBLE et J.H. HOFFMAN. Synthesis, 859 (1977)
15. B.E. MARYANOFF et D.F. McCOMSEY. Brevet Américain. 4,210,590 (1980)
16. G. ZHIPING, L. SHUJIE et Z. SHAN. Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi **3**, 64 (1994).
17. M. SOMEI, K. KIZU, M. KUNIMOTO et F. YAMADA. Chem. Pharm. Bull. **33**, 3696 (1985).
18. V.N. DMITRIEVA et V.D. BEZUGLYI. J. Gen. Chem. USSR. **28**, 2059 (1958).
19. M. LE GUYADER. Bull. Soc. Chim. Fr., 1858 (1966).
20. M. LE GUYADER et A. DARCHEN. Bull. Soc. Chim. Fr., 2695 (1966).
21. A. DARCHEN. C.R. Acad. Sci. **272**, 2193 (1971).

22. A. DARCHEN et D. PELTIER. Bull. Soc. Chim. Fr., 1608 (1973).
23. A. DARCHEN et D. PELTIER. Bull. Soc. Chim. Fr., 673 (1973).
24. O.D. SHREVE et E.C. MARKHAM. J. Am. Chem. Soc. **71**, 2993 (1949).
25. M.E. RUNNER. J Am. Chem. Soc. **74**, 3567 (1949).
26. J. STRADINS et I. KRAVIS. J. Electroanal. Chem. **65**, 635 (1975).
27. S. BENCHEIKH-SAYARH, P. POUILLEN, A.-M. MARTRE et P. MARTINET. Electrochim. Acta **28**, 627 (1983).
28. Z.J. KARPRINSKI et Z. KUBLIK. Pol. Journal Chem. **60**, 269 (1986).
29. L. HOLLECK et H. SCHMIDT. Z. Electrochem. **55**, 1039 (1955).
30. M.J. ASTLE et W.V. McCONNELL. J Am. Chem. Soc. **65**, 35 (1943).
31. A.C. TESTA et W.H. REINMUTH. J Am. Chem. Soc. **83**, 784 (1960).
32. G.S. ALBERTS et I. SHAIN. Anal. Chem. **35**, 1859 (1963).
33. R.S. NICHOLSON et I. SHAIN. Anal. Chem. **37**, 190 (1965).
34. E.P.T. CHEAH, S. HACOBIAN et A.J. HARLE. Aust. J. Chem. **19**, 1117 (1966).

35. C. CORVAJA, G. FARNIA et E. VIANELLO. *Electrochim. Acta* **11**, 919 (1966).
36. A. DARCHEN et D. PELTIER. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 401 (1971).
37. M. SINGH et K. CHANDRA. *Z. Phys. Chemie* **265**, 977 (1984).
38. D. STOCESOVA. *Coll. Czech. Chem. Comm.* **14**, 615 (1949).
39. VERTYULINA et N.J. MALYUGINA. *Zhur. Obsheei. Khim.* **28**, 304 (1958).
40. W. KEMULA et T.M. KRYGOWSKI. *dans* A.J. Bard and H. Lund (Eds.) *Encyclopedia of Electrochemistry of the Elements*, Vol. 13, Marcel Dekker, New York, 1973, p.78.
41. J. HEYROVSKY. *Chem. Listy* **16**, 256 (1922).
42. S.K. VIJAYALAKSHAMMA et R.S. SUBRAHMANYA. *J. Electroanal. Chem.* **23**, 99 (1969).
43. K. ZUTSHI et B. MAHESHWARI. *J. Indian Chem. Soc.* **56**, 813 (1979).
44. R. RATAN, R. RAMA RANI et M. SINGH. *Ind. J. Chem.* **22A**, 664 (1983).
45. A. J. BARD et L. R. FAULFNER. *Électrochimie. Principe, méthodes et applications*, Masson, Paris, 1982, p.596.

46. M. HEYROVSKY, S. VAVRICKA, L. HOLLECK et B. KASTENING. J. Electroanal. Chem. **26**, 399 (1970).
47. A. DARCHEN et P. BOUDEVILLE. Bull. Soc. Chim. Fr., 3809 (1970).
48. S.G. MAIRANOVSKII J. Electroanal. Chem. **4**, 166 (1962).
49. M. JUBAULT et D. PELTIER. Bull. Soc. Chim. Fr., 1544 (1972).
50. M. TACHIBANA, S. SAWAKI et Y. KAWAZOE. Chem. Pharm. Bull. **15**, 1112 (1967).
51. M. BALON, C. CARMONA, J. HIDALGO, M.A. MUNOZ et P. GUARDADO. Heterocycles **32**, 1123 (1991).
52. M.A. MUNOZ, P. GUARDADO, J. HIDALGO, C. CARMONA et M. BALON. Tetrahedron **48**, 5901 (1992).
53. G. PEZZATINI et R. GUIDELLI. J. Electroanal. Chem. **102**, 205 (1979).
54. P. ZUMAN et Z. FIJALEK. J. Electroanal. Chem. **296**, 583 (1990).
55. L. HOLLECK et H.J. EXNER. Z. Electrochem. **56**, 46 (1952).
56. L. HOLLECK. Z. Naturforschg. **7a**, 282 (1952).
57. M. HEYROVSKY et S. VAVRICKA J. Electroanal. Chem. **28**, 409 (1970).

58. Y. STRADINS. Polarography of Organic Nitro Compounds, *Édité* par House of the latvin S.S.R., Riga, 1960.
59. E. LAVIRON, R. MEUNIER-PREST, A. VALLAT, L. ROULLIER et R. LACASSE. J. Electroanal. Chem. **341**, 227 (1992).
60. R. LACASSE, R. MEUNIER-PREST et E. LAVIRON. J. Electroanal. Chem. **359**, 223 (1993).
61. E. LAVIRON, R. MEUNIER-PREST et R. LACASSE. J. Electroanal. Chem. **375**, 263 (1994).
62. M. HEYROVSKY et S. VAVRICKA J. Electroanal. Chem. **36**, 203 (1972).
63. J. TOMES Coll. Czech. Chem. Commun. **9**, 12 81 150 (1937).
64. P. POUILLEN, A.-M. MARTE et P. MARTINET. Electrochim. Acta **27**, 853 (1982).
65. E. LAVIRON, A. VALLAT et R. MEUNIER-PREST. J. Electroanal. Chem. **379**, 427 (1994).
66. P. ZUMAN et Z. FIJALEK. J. Electroanal. Chem. **296**, 589 (1990).
67. B. KASTENING. Electrochim. Acta. **9**, 241 (1964).
68. L. HOLLECK et D. BECHER. J. Electroanal. Chem. **4**, 321 (1962).

69. E. LAVIRON. J. Electroanal. Chem. **382**, 111 (1995).
70. L. GATTERMANN. Ber. **27**, 1927 (1894).
71. M. M. BAIZER et H. LUND. Organic Electrochemistry; an introduction and a guide, 3rd edition, Marcel Dekker, New York, 1990, p.413 à 419.
72. D. SICKER, H. HARTENSTEIN, R. HAZARD et A. TALLEC. J. Heterocyclic Chem. **31**, 809 (1994).
73. C. MOUATS, R. HAZARD, E. RAOULT et A. TALLEC. Bull. Soc. Chim. Fr. **131**, 71 (1994).
74. D. SICKER, H. HARTENSTEIN, C. MOUATS, R. HAZARD et A. TALLEC. Electrochimica Acta **40**, 1669 (1995).
75. F. MIRALLES-ROCH, A. TALLEC et R. TARDIVEL. Electrochimica Acta **40**, 1877 (1995).
76. R.M. SILVERSTEIN, G. CLAYTON BASSLER et T.C. MORRILL. Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5th edition, John Wiley & Sons inc., New York, 1991.
77. M.S. MORALES-RIOS, R.E. DEL RIO et P. JOSEPH-NATHAN. Magnetic resonance in Chemistry, **27**, 1039 (1989).

78. J.-Y. LALLEMEND et T. BERNATH. Bull. Soc. Chim. Fr., (11), 4091 (1970).
79. D.D. PERRIN et W.L.S. ARMAREGO. Purification of laboratory organic chemical, 3nd edition, Pergamon Press (1988).
80. T. MUSSINI, A.K. COVINGTON, F. DAL POZZO, P. LONGHI, S. RONDININI et Z.-Y. ZOU. Electrochim. Acta **28**, 1593 (1983).
81. C.L. DE LIGNY, P.F.M. LUYKS, M. REHBACH et A.A. WIENECKE. Rec. Trav. Chim., **79**, 713 (1960).
82. M. SOMEI, F. YAMADA, H. HAMADA et T. KAWASAKI. Heterocycles, **29**, 643 (1989).
83. F. BEAULIEU. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke (1990).
84. J. MAILHOT. Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke (1992).
85. W. CLARK-STILL, M KHAN et A. MITRA. J. Org. Chem., **43**, 2923 (1978).
86. E. F. PRATT et T. P. McGOVERN. J.Org. Chem., **29**, 1540 (1964).